3 Nu. Analyse

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910 — N° 266

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Arthur JULLIEN

Né à Volo (Grèce), le 8 mars 1877

Interne à l'Hospice de Brévannes

Médaille de Bronze des Hôpitaux de Paris

Contribution à l'Etude

DE LA

NEUROFIBROMATOSE GÉNÉRALISÉE

(Maladie de Recklinghausen)

Président : M. GILBERT, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie Editeurs

15, Rue Racine, 15

1910

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

266

Année 1910 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Arthur JULLIEN

Né à Volo (Grèce), le 8 mars 1877

Interne à l'Hospice de Brévannes

Médaille de Bronze des Hôpitaux de Paris

Contribution à l'Etude

DE LA

NEUROFIBROMATOSE GÉNÉRALISÉE

(Maladie de Recklinghausen)

Président : M. GILBERT, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie Editeurs

15, Rue Racine, 15

1910

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM DIEULAFOY DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (F.)	DUVAL (P.)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LOEPER	RENON
BROCA (A.)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (M.)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE BIEN-AIMÉE

A MON FRÈRE

Témoignage de ma profonde gratitude et de ma reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GILBERT

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Broussais
Membre de l'Académie de Médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BLANCHARD

Professeur à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine

Témoignage de ma grande reconnaissance pour l'intérêt bienveillant qu'il m'a toujours porté au cours de mes études à la Faculté de Médecine de Paris.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIER

(*In memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBOVE

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Membre de l'Académie de Médecine

A MES PREMIERS MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE D'ATHÈNES

MESSIEURS LES PROFESSEURS
KARAMITSAS (*in memoriam*)
ET NICOLAÏDES

Le premier m'ayant accueilli comme son externe et le second comme son aide d'anatomie adjoint.

AUX MAITRES DES HOPITAUX DE LYON

PROFESSEURS JABOULAY ET POLLOSSON
DOCTEUR GANGOLPHE
PROFESSEURS BONDET ET GAILLETON
(*In memoriam*)

Dans les services desquels j'ai accompli un stage bénévole.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LES DOCTEURS HIRTZ
ET MERKLEN (*in memoriam*)

Qui m'ont accueilli comme stagiaire bénévole.

Stages obligatoires

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUYON
Chirurgien à l'Hôpital Necker

MONSIEUR LE PROFESSEUR BUDIN
Accoucheur à la Maternité Tarnier

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIER
Chirurgien à l'Hôpital de la Pitié

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GOSSET
Chirurgien à l'Hôpital de la Pitié

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BONNAIRE
Accoucheur à la Maternité Lariboisière

MONSIEUR LE DOCTEUR BAZY
Chirurgien de l'Hôpital Beaujon

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEJARS
Chirurgien de l'Hôpital Tenon

MONSIEUR LE DOCTEUR DEMOULIN
Chirurgien de l'Hôpital Tenon

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT
Médecin de l'hôpital Broussais

MONSIEUR LE DOCTEUR DE BEURMANN
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Internat (1908-1910)

MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ MARIE
Médecin des Hôpitaux
Médecin de l'Hospice de Brévannes

MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS LECÈNE,
MM. LES DOCTEURS CROUZON, DUJARRIER

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

Neurofibromatose généralisée

(Maladie de Recklinghausen)

I. — INTRODUCTION

Nous avons eu la bonne fortune d'observer, durant notre Internat à l'hospice de Brévannes, dans le service de M. le Dr René Marie, 3 cas de maladie de Recklinghausen, intéressants à plusieurs points de vue.

Le premier de ces malades sur lequel cliniquement on constatait des pigmentations et des tumeurs cutanées, présenta à l'autopsie une multitude de tumeurs échelonnées le long des nerfs craniens et périphériques, ainsi qu'aux différents segments de

l'intestin. L'examen microscopique démontra que ces dernières n'étaient autre chose que du *fibromyome*.

La deuxième observation est celle d'une malade qui porte des déformations osseuses très prononcées. Cette malade que nous avons pu suivre pendant plus d'un an, a été déjà présentée à la Société médicale des Hôpitaux en janvier 1904, par MM. G. Lion et Gasne. Nous donnons plus loin l'observation qu'ils ont prise de cette malade il y a six ans ; mais au cours de cette période de temps ses lésions se sont accentuées à tel point que nous avons cru utile de donner l'état actuel de cette malade.

La troisième observation est celle d'un neurofibromateux, intéressant par les troubles de son intelligence et par l'existence d'une petite pigmentation sur la muqueuse buccale.

A ces trois malades nous ajoutons l'observation d'un cas relatant la coexistence de la maladie de Recklinghausen avec des signes d'insuffisance surrénale. Cette observation nous a été communiquée par notre collègue et ami le Dr Maurat, que nous tenons à remercier à cette place. Nous avons pu nous-même voir la malade et contrôler l'exactitude des phénomènes colligés dans cette observation.

Avant de commencer l'exposé de nos connaissances sur cette affection et de ce que nos observations apportent de nouveau, nous avons à cœur de remercier notre maître M. le Dr René Marie, médecin des

Hôpitaux de Paris, qui nous a ouvert son laboratoire et guidé dans notre travail.

Que M. le professeur Gilbert nous permette de lui adresser notre témoignage de reconnaissance pour le bienveillant accueil qu'il nous fit pendant notre année d'externat dans son service de l'hôpital Broussais, et pour le grand honneur qu'il nous fait aujourd'hui en voulant bien accepter la présidence de cette thèse.

II. — HISTORIQUE

Ce sont les dermatologistes, les chirurgiens et les anatomo-pathologistes qui, les premiers, ont donné un aperçu de cette affection.

Elle a déjà été entrevue par Valher en 1814, Hesselbach en 1824, Tilésius en 1840, Hale Thomson, en 1841 ; Hecker en 1858 ; Kolliker en 1860 donne de l'affection un tableau assez exact. Hitcheok, Virchow, puis Murray en 1873 et Atkinson en 1875, étudient encore la maladie et complètent sa symptomatologie.

Mais c'est Recklinghausen qui, le premier, en 1882, a vu les rapports qui rattachaient l'affection au système nerveux. La publication de son mémoire a marqué une époque. Il découvrit le siège des fibromes sur le trajet des nerfs et formula son opinion sur la pathogénie de la maladie. Celle-ci résulterait de l'apparition de fibromes au niveau des gaines lamelleuses des nerfs. Il désigna la maladie sous le nom de *neurofibromatose*.

En 1885 Lahmann soutient que le point de départ de l'affection siège dans les gaines conjonctives aussi bien des nerfs et des vaisseaux que des

glandes sébacées et sudoripares. Il attribue la maladie à une *diathèse fibreuse*.

Pierre Marie en 1894-1895 fait connaître l'affection en France par ses cliniques de l'Hôtel-Dieu. Il rattache les névromes plexiformes déjà signalés et étudiés par Verneuil à la même affection de neurofibromatose.

En 1896 Brissaud et Feindel proposent une pathogénie *ecto-dermique* et considèrent les productions nerveuses et cutanées comme des véritables tératomes résultant d'une malformation congénitale des éléments de l'ectoderme.

Landowski se rallie à l'opinion de Lahmann.

Chauffard distingue deux variétés anatomiques : d'une part la *neurofibromatose pigmentaire* lorsque l'autopsie ou l'examen clinique montre l'existence de névromes multiples, d'autre part la *dermofibromatose pigmentaire* lorsque les fibromes restent exclusivement cutanés. A la maladie il donne le nom générique de *fibromatose pigmentaire*.

Finotti distingue d'après leur structure les fibromes qui se développent aux dépens des diverses parties de la gaine du nerf.

Oriot (thèse de Paris, 1897) combat la théorie ectodermique, et admet celle de Lahmann. Proclamant avec ce dernier le point de départ de l'affection aux dépens du tissu conjonctif il substitue la *théorie mésodermique* à la théorie ectodermique. Gaucher qui inspire la thèse de Sarazanas, 1904, adopte la théorie d'Oriot et ne voit dans cette maladie qu'une des

manifestations de la fibromatose généralisée. Pour eux, il s'agit non d'une affection de la peau, mais d'une façon générale de tout l'ensemble du tissu conjonctif.

III. — DÉFINITION

Au cours de l'étude que nous ferons, nous appellerons l'affection indifféremment par les noms de maladie de Recklinghausen, neurofibromatose, ou fibromatose généralisée. Il est à remarquer qu'aucun de ces termes n'est complètement satisfaisant, et que l'appellation définitive et exacte reste à trouver. En effet, bien avant Recklinghausen, l'affection était déjà connue, du moins en ce qui concerne la pigmentation et les tumeurs cutanées. Il faut cependant reconnaître que cet auteur a pour la première fois décrit l'un des trois signes fondamentaux : les tumeurs des nerfs. D'autre part, le nom de neurofibromatose ne répond pas à la totalité des faits. Si le processus fibromateux se localise dans bien des cas dans la gaine des nerfs, il n'est pas douteux qu'il se développe d'autres fois autour des glandes cutanées, sans affecter aucun rapport avec les nerfs cutanés. Le nom de fibromatose généralisée est également insuffisant, si l'on tient compte du résultat de l'autopsie de notre malade n° 1 : les tumeurs du tube digestif étaient en effet des *fibromyomes*.

IV. — CLINIQUE

La neurofibromatose généralisée se caractérise par un ensemble de symptômes dont les plus fréquents et les plus saillants sont :

1° La fréquentation ;

2° Les molluscum ;

3° Les tumeurs des nerfs.

A cette *triade* on doit ajouter des signes moteurs, sensitifs et psychiques, ainsi que des troubles de l'état général. Tous ces phénomènes indiquent une atteinte profonde de l'organisme.

Début. — Le *début* se fait de différentes façons :

A. — L'affection est souvent *congénitale* et alors

a) Le début est congénital à la fois pour les grains de molluscum et pour les taches pigmentaires ;

b) Le début est congénital pour les taches pigmentaires, les grains de molluscum ne se montrant que plus tard ;

c) Le début est congénital pour une tumeur majeure, les autres tumeurs et la pigmentation n'apparaissant que plus tard.

B. — D'autres fois il y a *absence complète de congénitalité*. La maladie survient à l'âge adulte, parfois

même à une période assez avancée de celui-ci. Deux cas alors se présentent :

a) Plus ou moins tardivement apparaît une « tumeur majeure » à laquelle viennent dans la suite se joindre des petites tumeurs généralisées ;

b) Plus ou moins tardivement apparaissent des tumeurs généralisées se montrant soit simultanément, soit à intervalles variables les unes des autres ; cette production de tnmeurs peut se prolonger pendant des années.

Dans cette forme acquise, la pigmentation peut apparaître aussi bien avant qu'après l'éruption des tumeurs.

Etat. — L'affection entre dans sa *période d'état* lorsque tous les symptômes qui la caractérisent ou presque tous existent chez le malade. Il est en effet assez fréquent de voir un des symptômes cardinaux manquant à l'examen du malade.

I. — Pigmentation

Celle-ci peut être congénitale ou acquise. Dans quelques observations elle a cependant été signalée comme absente. Elle se présente sous trois formes :

a) Comme un piqueté dénommé pigmentation punctiforme ;

b) Comme une pigmentation en taches ;

c) Comme une mélanodermie diffuse.

Quelle que soit la forme qu'elle revêt, elle va du jaune au brun foncé en passant par la teinte café au lait, brun clair et brun roux. Très claire, elle rappelle la couleur du lentigo et du xanthome ; quand elle est sombre elle donne l'aspect de la pigmentation addisonienne. Ces variations de couleurs peuvent s'observer sur un même individu.

a) *La pigmentation punctiforme* forme un semis de petits grains très fins, de dimension bien inférieure à celle d'une tête d'épingle. Ce piqueté s'observe surtout au visage, aux lombes et aux extrémités des membres. Mais cette localisation n'est pas la règle et il peut apparaître à toutes les régions. Parfois on le voit autour d'une tumeur cutanée laissant entre elle et lui un espace de peau saine. Souvent il se dispose sur une grande surface formant comme un revêtement continu. En général, cette pigmentation punctiforme domine sur les malades alors que les taches pigmentaires sont plus espacées. Elle est plus foncée que sur ces dernières. Ces grains siégent aussi sur les taches pigmentaires, tranchant nettement sur elles par leur teinte plus sombre.

b) *La pigmentation en taches* ou en plaques, dénommée aussi « nævi pigmentaires », est formée d'éléments d'un nombre plus ou moins grand. Parfois les taches sont innombrables. Elles sont disposées sans ordre ni symétrie. Leur dimension est variable. Les plus petites ont les dimensions d'une tête d'épingle : ce sont les plus nombreuses. Les plus grandes forment de vastes plaques occupant

des régions entières. Entre ces deux extrêmes, il y a des plaques de grandeur intermédiaire. On en voit qui rappellent les taches de rousseur (lentigo) qui atteignent les dimensions d'une pièce de 5 francs et celles d'une paume de main.

La configuration de ces taches est irrégulière ; d'autre fois plus ou moins arrondie. Leur bord forme une ligne de démarcation bien nette. Quelques-unes, surtout au thorax, sont cependant ovalaires, ayant une direction transversale ou oblique. Dans ce cas elles affectent souvent la forme d'une feuille de saule. Elles ont été vues irrégulièrement rectangulaires. Aux membres elles ont été parfois signalées ayant une disposition verticale (Brissaud, Feindel). Elles affectent dans ce cas une disposition en rapport avec la métamérie spinale. Ces taches ne font aucune saillie. Elles sont plus abondantes à l'abdomen qu'au thorax, à la racine des membres que sur les téguments périphériques de ceux-ci. La disposition qu'elles affectent sur la peau rappelle celle de la robe « des chevaux pie ».

La verge, les pavillons des oreilles, les paumes des mains et les plantes des pieds sont indemnes de pigmentation.

Les *muqueuses*, d'après tous les auteurs, seraient également respectées.

Nous apportons cependant une observation qui relate nettement l'existence d'une pigmentation café au lait à la face interne de la joue gauche, de forme

ovalaire à grand axe horizontal et ayant 2 centimètres de long (obs. IV).

C. Oddo, de Marseille, dans une communication à la Société de neurologie de Paris, en 1905, rapporte également 2 cas de maladie de Recklinghausen avec pigmentation des muqueuses. Le premier de ces malades, âgé de trente-quatre ans, avait remarqué à l'âge de quinze ans une tache sur le gland. Cette tache avait au moment de l'examen du malade la dimension d'une pièce de 50 centimes, elle occupait le côté gauche du gland confinant au sillon balano-préputial, et avait une teinte café au lait. Sur les lèvres supérieures et inférieures du même malade on apercevait de même des taches brunes foncées grosses comme un pois. Le second malade présentait des taches très nettes sur la muqueuse buccale.

Certaines taches pigmentaires peuvent être gaufrées, ridées. D'autres portent des poils fins (poils follets), ce sont des *nævi pilaires*. Ceux-ci peuvent apparaître sur les grains de molluscum.

On a signalé encore des *nævi vasculaires* qui feraient partie de l'affection et qui, rares et généralement ténus, trancheraient par leur coloration rouge vif sur la surface cutanée. D'autres fois il s'agit de véritables tumeurs érectiles, d'angiomes. Ils coïncident ou non avec la pigmentation de la neurofibromatose, et s'observent plus fréquemment à l'extrémité céphalique, comme cela arrive pour le névrome plexiforme.

Malade de l'observation IV

Il est à remarquer que la région la plus riche en taches, est également le siège du plus grand nombre des tumeurs.

« Dans certains points, dit P. Marie, de minuscules grains de molluscum sont en train de se développer sur une petite tache pigmentaire. Les relations étroites qui existent entre les uns et les autres de ces éléments sont ainsi rendues évidentes. »

c) *Mélanodermie diffuse.* — Celle-ci fait incontestablement partie de l'affection. Elle ne s'observe cependant pas toujours. P. Marie dans ses cliniques parle de son malade G... comme ayant le teint un peu bistré et il se demande si ce fait n'est pas dû à la tuberculose concomitante du malade. Chez le malade de Chauffard et Ramond, il existait « une teinte terreuse et foncée ». Son autopsie permit de constater la présence d'un adénome des capsules surrénales et du pancréas. Thibierge (Soc. méd. de Paris, 1898) signale sur les téguments cette coloration uniforme, jaune sale, surtout accusée au visage, au cou et à l'abdomen. Revilliot de Genève en 1900, dans sa thèse sur la neurofibromatose relate cette mélanodermie qui s'accompagnait d'autres signes d'insuffisance surrénale. Cette teinte avait disparu par l'administration au malade de l'extrait de capsules surrénales. En même temps le malade reprenait des forces. Dans la thèse de Sarazanas, la malade de l'observation IV avait aussi une teinte sombre, comme bronzée des téguments.

Notre malade n° 4 nous donne un très bel exem-

ple de mélanodermie diffuse. La peau de la face et du cou présente une couleur uniformément terreuse et foncée, sans taches pigmentaires, donnant à la malade un masque addisonien. Cette même teinte se retrouve sur la peau de la face dorsale, des poignets et des mains. De même on voit sur tout le corps une coloration uniformément brun clair que les taches pigmentaires renforcent par places. A remarquer que cette coloration foncée datait depuis l'âge de sept ans et qu'elle avait même augmenté vers l'âge de trente-cinq ans, en même temps que la malade avait présenté quelques troubles, que l'on peut facilement classer parmi ceux d'une insuffisance surrénale.

L'observation que nous publions se rapproche singulièrement de celles de Chauffard et Ramond et de Revilliot et jette un certain jour sur l'origine de quelques manifestations de l'affection. Elle ne serait en effet étrangère à un trouble de la sécrétion interne de quelques glandes, de la capsule surrénale en particulier.

On a de même signalé dans la neurofibromatose des taches de *vitiligo* au niveau desquelles l'épiderme et les poils qui en émergent sont complètement dépourvus de pigment. Notre malade n° 4 présente des taches de vitiligo sur la région dorsale. On doit cependant faire remarquer que chez notre malade ces taches sont plutôt le résultat du non envahissement de quelques points de la peau par la pigmentation, ces points restant avec la coloration normale de la

peau. Dans notre observation I, des plaques de vitiligo vrai sont relatés.

II.— Les molluscum

Plus ou moins nombreux, atteignent souvent le nombre de plusieurs centaines et parfois de plusieurs milliers. Se développent surtout aux endroits d'élection des plaques pigmentaires. Leurs dimensions sont variables. Les plus petits sont comparables aux grains de chènevis. Les plus gros atteignent la grosseur d'un grain de raisin et parfois celle d'une noix. Entre ces deux volumes il existe toute une série de tumeurs de grandeur intermédiaire. La plupart de ces molluscum forment une saillie au-dessus de la surface cutanée et cette saillie est pour les plus grosses tumeurs plus ou moins arrondie, souvent aplatie et ovalaire. Tantôt atteint les dimensions des deux tiers d'une sphère ; tantôt elle est à peine hémisphérique ; tantôt n'atteint que le tiers d'une sphère. Très fréquemment elle est si peu appréciable que le palper seul la reconnaît, percevant comme une sensation chagrinée.

Rarement ils sont pédiculés (*molluscum pendulum*) ou présentent une ébauche de pédiculisation. Les plus gros ne sont pas ceux qui ont plus de tendance à la pédiculisation.

La tumeur la plus volumineuse est désignée sous

le nom de *tumeur royale de Boudet*. Elle est souvent la plus ancienne en date.

Celle-ci pédiculée ou sessile peut atteindre le volume d'une mandarine, d'une orange, et même d'une tête de fœtus (Modzejewsky). Elles rappellent des bourses vides de leurs testicules, des vessies demi-pleines, des mamelles flétries, des poires démesurées. Pédiculées, leur masse est mobile et oscille telle une pendule.

Notre observation IV fournit un bel exemple de tumeur royale au niveau de la face interne de la jambe gauche. Il existe d'après quelques auteurs une certaine *hypothermie* au niveau de gros molluscum, leur circulation étant insuffisante.

La consistance est variable. Dans quelques cas elles sont dures et résistantes. Modzejewsky prétend que certaines tumeurs sont dures et fibreuses, en totalité, ou en partie. Dans ce dernier cas elles présentent des noyaux durs à côté d'autres parties molles et spongieuses. Le plus souvent on constate la fausse fluctuation si caractéristique du lipome. « On a souvent la sensation que l'on éprouve en palpant un grain de raisin mûr dont on a retiré les pépins » (Bazin). « Quelquefois même la mollesse est telle qu'il semble que l'on ait retiré du grain de raisin à la fois les pépins et la pulpe et qu'il ne reste plus qu'une peau épaisse » (P. Marie). Souvent les tumeurs sont tout à fait fluctuantes et s'effacent sous le doigt qui s'appuie sur elles, si bien qu'elles se retournent même en doigt de gant sous l'action de la pression. Certaines de ses tumeurs font corps

avec la peau et sont comprises dans son épaisseur. « Et cela est si vrai qu'au niveau de celles qui sont un peu développées, il n'est pas rare de voir l'enveloppe cutanée présenter comme des vergetures, indice certain des tiraillements auxquels le derme a été soumis, par suite du développement intradermique de ces tumeurs (P. Marie). Elles sont senties comme enchâssées dans le derme qui souvent en est complètement farci. Au palper on constate une adhérence parfaite entre ces productions et la peau. Elles se déplacent avec la peau, quand on imprime des mouvements aux téguments. De plus ceux-ci sont très amincis à leur niveau et cet amincissement est d'autant plus grand que la tumeur s'est développée plus superficiellement par rapport à l'épaisseur du derme et qu'elle s'est notablement accrue. Feindel a eu le mérite de découvrir des tumeurs dans les parties profondes du derme. « Très surbaissées », elles sont le moins consistantes des tumeur cutanées et s'effacent complètement sous la pression du doigt, pour reparaître quelque temps après.

D'autres de ces tumeurs sont sous-cutanées, mobiles, libres de tout attache. Cependant, lorsqu'elles ont gardé un peu de leur fixité primitive avec la peau, on constate quand on pince les téguments que ceux-ci se froncent en peau d'orange, à ce point d'adhérence. Entre ces tumeurs sous-cutanées et le doigt explorateur, on perçoit toute l'épaisseur de la peau. Au palper, Labouverie prétend qu'elles donnent la sensation d'un bouton de che-

mise à surface libre, arrondie, à base plane senti à travers la peau.

La *coloration* des molluscum ne diffère pas souvent de celle de la peau environnante. Un certain nombre ont une couleur violacée et parmi elles quelques-unes rappellent l'aspect des hémorroïdes flasques. Chez d'autres la teinte est rosée. On voit sur plusieurs d'entre elles un ou plusieurs points noirs : ce sont les orifices élargis et oblitérés des glandes sébacées. D'après Quénu, la peau au niveau de ces molluscum est grasse et simule une passoire. On peut même à la pression faire sortir de ces orifices une matière cireuse. Dans nombre de cas la peau qui recouvre le molluscum est en partie ou en totalité le siège d'une tache pigmentaire et plus rarement de nombreux poils. Et ces derniers mêmes sont parfois espacés, comparativement aux poils qui environnent la tumeur. Sa surface est le plus souvent lisse et tendue, mais dans quelques cas elle est vascularisée ou bien plissée et flasque comme si la peau était trop large pour la tumeur ; d'autres fois elle est gaufrée. Moins souvent la surface du molluscum est chagrinée par la présence de minuscules fibromes dans l'épaisseur de la peau.

Le siège d'élection de ces tumeurs est le tronc, surtout dans sa partie inférieure, on les voit aussi mais moins nombreuses, au cou, à la racine des membres. Elles sont plus rares au cuir chevelu, à la face, à la périphérie des membres supérieurs et

inférieurs. La paume de la main et la plante des pieds, les organes génitaux et à la face, les parties situées au-dessous des arcades orbitaires en seraient exemptes. Oriot, cependant, dans sa thèse, a donné des exemples d'envahissement par les molluscum de ces dernières régions.

On a aussi signalé des fibromes sur les muqueuses. Dans un cas récent d'Ottolia, le palais en présentait deux et la face interne de la joue gauche deux autres sans compter ceux que l'on percevait dans l'épaisseur de la joue.

La disposition des molluscum est absolument asymétrique. Ils ne sont pas plus fréquents sur la ligne médiane que sur les parties latérales. Spillmann et Etienne ont, dans un cas, signalé des tumeurs symétriques de l'avant-bras.

La *sensibilité* cutanée au niveau des molluscum a été souvent trouvée modifiée : il existerait de l'anesthésie plus ou moins marquée.

III. — Tumeurs des nerfs

Ces tumeurs ont été signalées sur un grand nombre de nerfs de l'organisme. Mais elles ne sont perceptibles cliniquement que lorsqu'elles sont développées aux dépens des nerfs sous-cutanés, accessibles à l'examen. Là où on les perçoit le plus facilement ce sont surtout : la face antéro-interne et postéro-

interne de l'avant-bras, le long des ramifications superficielles du musculo-cutané, du cubital, du radial et du médian ; la face antéro-interne de la cuisse le long des ramifications du crural et de l'obturateur ; le creux poplité, surtout à son bord interne, le long des branches superficielles des poplités ; la face interne postérieure et externe de la jambe le long des rameaux des nerfs saphènes et du nerf musculo-cutané ; les espaces intercostaux quand les fibromes siègent sur les nerfs de même nom ; le cou, le long des nerfs superficiels du plexus cervical. Ces tumeurs peuvent faire défaut à l'examen clinique alors que l'autopsie permet de les découvrir en grand nombre.

L'*inspection* ne nous permet guère de les apercevoir. Cependant dans quelques cas on peut les soupçonner par l'examen à jour frisant.

Le *palper* nous fait percevoir des masses, isolées les unes des autres, lisses, allongées ou arrondies qui se suivent en série linéaire comme les grains de chapelet. Parfois les tumeurs sont uniques ou peu nombreuses. Leur volume peut atteindre celui d'une lentille, d'un œuf de pigeon, d'une grosse orange. A la plus grosse de ces tumeurs on donne le nom de « tumeur majeure ». Elles sont franchement sous-cutanées, ont une consistance dure et présentent une indolence complète à la pression. Dans certains cas cependant elles sont sensibles et quelquefois même douloureuses à la pression. On a signalé des douleurs spontanées au niveau des tumeurs nerveuses avec des irradiations douloureuses très

pénibles. Mobiles sous la peau, elles peuvent subir un déplacement latéral mais reviennent à leur place aussitôt qu'elle sont abandonnées à elles-mêmes. La peau qui les recouvre est normale dans sa coloration et ne présente aucun trouble de la sensibilité. Parfois au lieu de tumeurs en série on perçoit un épaississement assez marqué du nerf. Celui-ci est entouré par la production fibromateuse qui se dispose autour du nerf en forme de manchon.

Un caractère assez curieux des neurofibromes superficiels consiste au fait qu'après avoir palpé pendant quelques minutes la tumeur nerveuse, celle-ci devient plus volumineuse et plus saillante qu'avant l'exploration.

Les fibromes des nerfs sont disséminés sans aucune symétrie.

On a aussi constaté des tumeurs fibromateuses le long des nerfs des muqueuses.

IV. — **Névrome plexiforme**

Il constitue une forme spéciale de la neurofibromatose généralisée : la *forme géante* de celle-ci. Son étude devait plutôt être faite dans le chapitre des « différentes formes de la maladie ». Mais vu son importance et sa fréquence relative, nous nous en occuperons ici même.

Il relève du domaine chirurgical. C'est à Verneuil qu'on doit la première description de cette

maladie, d'après 2 cas qu'il a eu l'occasion d'étudier, l'un avec Depaul (1857), l'autre avec Guersant (1859). Billroth (1863-1869) s'en occupa ensuite. Mais en Allemagne c'est surtout Bruns (1870) qui publia sur cette question l'un des meilleurs travaux. Il apportait quatre observations personnelles. En 1876 Cartaz donne une contribution intéressante à l'étude du névrome plexiforme. Lannois et Variot (1883), Andry et Lacroix, Max Jourdan (1891) apportent de nouvelles observations. En 1891, dans un second travail, Bruns comptait dans la science 42 cas de névrome, plexiforme. Depuis ce nombre a augmenté. Valentine Mott, Arnozan, Meslet (1892), Picqué (1894), Begouin, Lafforgue (1897), Menke, Delore et Bonne (1898). Nové-Josserand (1899), Mouchet (1900), Abadie (1901), Delfosse (1902) complètent nos connaissances par la publication de nouveaux cas de névrome plexiforme. Verneuil intitula l'affection : Névrome plexiforme. Mais d'autres dénominations ont été proposées dont voici quelques-unes : Pachydermatocèle, Dermatolyse, Molluscum éléphantiasique (Nélaton), Eléphantiasis congénital, Raukenneurom ou Neurofibroma cirsoïdeum (Bruns). De ces dénominations, il appert que le neurome plexiforme se présente, surtout sous trois aspects :

a) Forme de tumeur.

b) Forme de repli cutané.

c) Forme d'éléphantiasis.

a) *Tumeur*. — Leur forme est assez irrégulière,

plus ou moins globuleuse. La peau qui la recouvre présente souvent des replis, parfois même des éminences molluscoïdes (*molluscum éléphantiasique de Nélaton)*. Fréquemment elle est rugueuse comme une peau d'orange, très épaisse, adhérente, presque impossible à plisser. Il n'est pas rare non plus, qu'elle soit le siège d'une pigmentation assez foncée et d'un développement pileux plus ou moins abondant. Cette pigmentation serait rare d'après Andry et Lacroix, au niveau des tumeurs qui siègent à la face, fréquente au contraire pour celles du tronc et des membres. Dans les sillons qui séparent les replis, on peut voir un grand nombre d'orifices de glandes sébacées.

La *consistance* de la tumeur est inégale, elle est plus ou moins molle et l'on sent toujours dans la profondeur des nodules plus ou moins gros et indurés et comme des cordons de calibre variable. On a la sensation de *ficelles enchevêtrées* réunies de nœuds qu'on sent à travers la peau ou bien de *paquets de vers d'ascarides sentis à travers une anse intestinale* (Recklinghausen). Nodules et cordons semblent se laisser déplacer. Toute la tumeur est d'ailleurs mobile par rapport aux plans profonds.

Ces tumeurs sont en général indolentes, spontanément comme à la pression. Quelquefois le malade perçoit cependant des picotements au niveau du névrome plexiforme et la pression des nodosités et des cordons peut être un peu douloureuse. Cette indolence se rencontre aussi dans les deux autres

variétés de névrome plexiforme. On a signalé des troubles de la sensibilité au niveau de la tumeur.

b) *Repli cutané* (dermatolysis). — Cette forme de névrome plexiforme a les mêmes signes que la variété précédente. Elle n'en diffère que par son aspect des plus bizarres. Elle est le résultat d'une hypertrophie intense de la peau, qui part d'un point d'implantation limitée, se pédiculise et retombe en replis luxuriants superposés les uns les autres. On dirait « des bourrelets étagés les uns au-dessus des autres. » Il rappelle tantôt une pélerine irrégulièrement drapée, retombant sur l'épaule, tantôt une sorte de « vieilles mamelles tombantes et flasques » (Mernet) tantôt un « paquet d'intestin grêle » appendu à un fragment de mésentère. Cette pédiculisation peut entraîner la déviation consécutive des paupières, de l'oreille et quelquefois même une inclinaison latérale de la tête, lorsque le poids de la tumeur est assez marqué.

La pigmentation est assez fréquente sur ces replis. L'hypertrichose y a été signalée dans certains cas

c) *Eléphantiasis congénital.* — En plus des signes habituels de névrome plexiforme tels que nous les avons exposés au chapitre « tumeur », on constate ici un épaississement de la peau qui est plus que considérable : il est gigantesque. Les téguments présentent souvent des gros replis séparés par des sillons plus ou moins profonds. Des rugosités recouvrent leur surface et le tout rappelle l'aspect de l'éléphantiasis des Arabes. Au palper on constate la peau très épaissie. Elle est le siège d'un empâtement, parfois

gélatineux, donnant la sensation d'un œdème tremblotant.

Quelle que soit la forme que revêt le névrome plexiforme, l'os sous-jacent offre souvent au doigt qui l'explore une succession de crêtes et de dépressions. Ceci s'observe parfaitement bien chez notre malade n° 2 au niveau de la région mastoïdienne gauche.

Les névromes plexiformes du cuir chevelu s'accompagnent même parfois d'une perte de substance de la boîte cranienne et dans ce cas on sent au point d'implantation de la tumeur un enfoncement plus ou moins grand. Au même niveau, quand la brèche est assez grande, on peut voir une saillie animée de battements isochrones à ceux du pouls. Quand le malade tousse, cette saillie subit un mouvement d'expansion brusque. Si on la palpe on la trouve molle, et le doigt après l'avoir comprimée, suit les contours du rebord osseux de la brèche. Quand on cesse la compression, la saillie reprend petit à petit sa forme primitive : Ces signes indiquent l'existence d'une hernie cérébrale.

A l'encontre des neurofibromes multiples qui n'ont point de siège d'élection, les névromes plexiformes s'observent de préférence à l'extrémité céphalique.

D'après la statistique de Bruns, composée de 40 cas, 30 cas siégeaient à l'extrémité céphalique. Parmi ces derniers 15 cas s'étaient développés à la tempe et à la paupière supérieure, 8 cas à la région auriculaire postérieure et à la nuque, 4 cas au maxillaire inférieur et à la partie latérale du cou, 3 cas

au nez et à la joue. Les 10 autres cas comprenaient 7 névromes plexiformes du tronc, du dos et de la poitrine, et 3 névromes plexiformes des extrémités.

« La distribution topographique de ces tumeurs est loin d'être abandonnée au hasard : elles occupent toujours une ligne qui part de l'angle interne de l'orbite, suit la paupière supérieure, traverse la fosse temporale, un peu au-dessous du zygoma, contourne le rebord supérieur du pavillon, coupe la région mastoïdienne et se termine au niveau de la protubérance occipitale inférieure. Bien entendu, elles s'étalent plus ou moins en haut et en bas de cette ligne, mais celle-ci est, constamment, le siège de leur partie primitive et principale qui peut s'étendre à toute sa longueur, mais peut aussi se limiter à l'un ou l'autre de ses segments : d'où la distinction possible à côté de la variété topographique totale, de variétés topographiques partielles : variété palpébrale supérieure, variété temporale, variété palpébro-temporale, variété mastoïdienne » (Chipault.)

On a également observé des névromes plexiformes des muqueuses. Bocasso l'a rencontré à la langue et à la région, s'étendant entre l'amygdale droite et les glandes sous-maxillaires et sublinguales du même côté. Voici une observation de *névrome plexiforme des muqueuses* publiée par Abott et S. G. Schattock (*Ann. of Surgery*, 1903).

La macroglossie qui en résultait était telle, que la langue pendait constamment hors de la bouche.

« Au palper, la moitié gauche de la langue qui

seule était hypertrophiée, donnait la sensation d'un paquet de vers ou de ficelle. Du côté gauche la joue de l'enfant (car il s'agit d'un cas survenu chez une fillette de quatre ans), offrait également une tuméfaction vague et diffuse se continuant dans la partie atténante du cou et notamment dans la région sous-maxillaire, où apparaissait une tumeur plus saillante et plus circonscrite, fournissant au palper une sensation de nouures ou de vers entortillés absolument typiques.

« Une tumeur molle remplissait enfin la coque de l'oreille gauche dont le pavillon était légèrement épaissi. A ce niveau, l'altération semblait n'occuper que la peau et laissait intacts les cartilages. Quand la fillette pleurait ou se mettait en colère, la moitié gauche de la face prenait une teinte un peu plus pourprée qu'à droite. » Ces masses néoplasiques ont été enlevées chirurgicalement, et avaient présenté, à l'examen, tous les attributs des névromes plexiformes.

Les mêmes auteurs viennent d'observer un cas identique se rapportant cette fois à un adulte de vingt-quatre ans. Chez ce dernier on fit l'excision de la moitié de la langue. On y découvrit un lacis de nerf fibromateux. De la tumeur des branches pénétraient dans les muscles de la langue et jusqu'à la muqueuse. L'hypoglosse et le lingual participaient à la lésion.

V. — Troubles de la sensibilité

La sensibilité dans certains cas est altérée. On a signalé des crampes dans les mollets, des douleurs lancinantes du type arthralgique que le malade attribue souvent à l'existence d'un rhumatisme, pour lequel il demande à entrer à l'hôpital. Parfois le malade se plaint d'élancements dans les membres et dans le dos et de fourmillements aux extrémités. Dans une observation, Lannois et Variot s'expriment de la façon suivante au sujet des douleurs : « Quand le malade est au repos il souffre peu, mais les mouvements déterminent des douleurs vives dans les articulations, en particulier dans les coudes. Quand il garde un repos prolongé, il éprouve des fourmillements et de l'engourdissement, sensations qui disparaissent avec les mouvements. Le malade éprouve des douleurs, revenant par excès dans les membres supérieurs et en particulier dans les coudes. Pour qu'elles cessent, il faut que les bras soient accolés au tronc... » Les douleurs proviennent surtout de la présence de tumeurs fibreuses le long des nerfs. Nous avons déjà dit, ailleurs, que celles-ci peuvent être parfois douloureuses à la pression.

D'autres fois on constate des anesthésies vagues, fugaces, mal systématisées. Nous avons déjà parlé de l'anesthésie cutanée qui s'observe parfois au niveau des molluscum. La dissociation de la sensibi-

lité n'existerait jamais d'après Landowsky. L'hypoesthésie est fréquente ainsi que la paresthésie.

L'ouïe peut être affaiblie (Landouzy). L'odorat et le goût ont été trouvés pervertis. On note souvent un rétrécissement du champ visuel, et parfois même de l'amblyopie.

Les troubles trophiques et vaso-moteurs n'existent pas.

VI. — Troubles de la motilité

Celle-ci objectivement est en parfaite conservation, mais la force musculaire est diminuée. Les malades ont leurs mouvements lents et lourds ; ils sont paresseux, indolents, mous, le mouvement leur répugne et se confinent volontairement au lit, menant une vie végétative ; ils ne remuent pas et ne parlent que lorsqu'on les interroge. Ils demeurent toute une journée dans le fauteuil, où ils se sont pour quelques moments assis. Cette sorte de passivité et de résignation fataliste s'observe même en dehors de tout mauvais état général avant la période cachectique de la maladie.

Les mouvements des membres peuvent être gênés par les crampes musculaires, les arthralgies et les élancements douloureux dans les membres. Dans un cas la présence de fibromes dans l'articulation du genou rendait la marche impossible.

Dès 1894 Landowsky écrivait : « Ce qui domine, chez ces malades, c'est un état général de dépérisse-

ment, une langueur, une torpeur qui rappellent celles de la maladie d'Addison. C'est avec peine que les malades se déplacent. La marche leur est pénible ; le moindre mouvement est un véritable travail ; tout effort intellectuel, une fatigue. Le facies est hébété. Le corps plus ou moins voûté, amaigri, chétif. »

VII. — Troubles psychiques

Ces troubles sont souvent notés dans les observations. Ecolier, l'enfant apprend difficilement à écrire et à lire ; sa mémoire est faible, en route il oublie la raison pour laquelle il est sorti de chez lui. L'intelligence est au-dessous de la moyenne. On a relevé l'embarras de la parole « consistant surtout en ce que le malade ne pouvait parler comme et quand il voulait et se voyait obligé d'attendre et de réfléchir avant d'être à même de s'exprimer, à certains moments même il bégayait d'une façon appréciable » (P. Marie). Le malade est un apathique, un indifférent pour ce qui l'entoure, répondant à peine aux questions qu'on lui pose. Schiffner a observé du véritable crétinisme chez deux frères atteints de l'affection. Un autre malade de Bischoff était un idiot. Dans quelques cas on a pu noter du délire de persécution, de la mélancolie, etc. D'autres fois les neurofibromateux ont dû être enfermés dans des asiles. Des vertiges pouvant aller jusqu'à l'attaque épileptiforme ont été mentionnés. On observe

parfois un état mental particulier ; ils ont une haute opinion de leurs qualités physiques et intellectuelles ; un extraordinaire besoin de précision et une pudeur assez manifeste.

Chez quelques-uns de ces sujets on a relevé des stigmates d'hystérie.

Il en résulte que l'état intellectuel de ces malades est plus ou moins en souffrance, même en dehors de toute localisation intracranienne des tumeurs fibromateuses.

On a cité néanmoins des cas où l'intelligence était conservée, quelquefois même comme étant supérieure à la moyenne.

VIII. — Troubles du côté de l'état général

L'état général est rapporté dans bon nombre d'observations comme étant très bon ; témoin le cas de Rudler : le neurofibromateux était un cavalier robuste, accomplissant parfaitement bien son service

Mais le plus souvent la nutrition générale est affectée et dans certains cas elle l'est même assez profondément.

Dès son enfance le neurofibromateux présente plusieurs stigmates de dégénérescence : en dehors des nævi, la voûte palatine est ogivale ou en forme d'angle de toiture ; il existe du prognatisme, de l'asymétrie de la face, du microdontisme, des malformations des oreilles, de la syndactylie, des troubles

trophiques du côté des ongles (ongles spatulés, ongles hippocratiques), malformations des mamelons. L'enfant fait ses premiers pas très tard et présente dans certains cas de la microphtalmie et des paupières tombant « en capote de cabriolet » (Jeanselme). On a noté chez ces malades la rétraction de l'aponévrose palmaire (Merle).

Adulte, il ne semble pas arrivé à son complet développement. Il existe de l'infantilisme. Le système pileux est peu développé. Le malade présente de la frigidité sexuelle, du nanisme. Dans un cas de P. Marie la taille était de 1 m. 27. Chez notre malade n° 2 elle est de 1 m. 26.

Le tissu musculaire et conjonctif perdent souvent beaucoup de leur résistance et de leur élasticité ; c'est ainsi que s'expliquent les hernies si fréquemment constatées chez ces individus qui ont des anneaux herniaires lâches ; c'est pour cette raison que l'on voit souvent des varicocèles, des hémorroïdes, des varices, les luxations spontanées (Klippel).

Les déformations osseuses sont moins fréquentes. Elles sont le résultat de phénomènes d'ostéomalacie, de raréfaction osseuse et d'hyperostose (leontiasis), d'autres fois il s'agit d'un arrêt de développement. Une ou plusieurs de ces lésions peuvent s'observer chez le malade.

En examinant les malades, on trouve parfois à la tête une asymétrie faciale, comme dans notre observation II, aux membres des fémurs incurvés, en parenthèse, des tibias en lame de sabre (Jeanselme

Malade de l'observation II

et Orillard) ; à la colonne vertébrale, de la scoliose ou de la cyphose ou des deux à la fois ; au thorax, des côtes infléchies, des enfoncements partiels des parois thoraciques, de la déformation en entonnoir. Dans un cas, Marie et Couvelaire ont assisté à la constitution progressive et lente des déformations ; la colonne vertébrale devint cyphotique et scoliotique, le sternum s'est plié en *Z* avec saillie angulaire fortement accusée en avant, les côtes inférieures se sont contournées et repliées en dedans.

G. Lion et Gasne ont présenté, en 1904, à la Société Médicale des Hôpitaux une malade avec cypho-scoliose et déformation du thorax.

Cette malade se trouve à l'hospice de Brévannes, dans le service de M. René Marie, depuis plus d'un an. Nous donnons plus loin *in extenso* l'observation prise par MM. Lion et Gasne il y a six ans. Ces déformations se sont depuis lors notablement accentuées comme on peut en juger en comparant les photographies de la malade prises en 1904 par les auteurs précédents et ces jours-ci par nous-même. Plus loin, au chapitre des observations, nous publions l'état actuel de la malade. Dès à présent nous pouvons dire que celle-ci présente une asymétrie faciale très nette. Cette déformation est très vraisemblablement le résultat de phénomènes d'ostéomalacie, qui ont entraîné un aplatissement de la face par suite de l'habitude qu'a la malade de se coucher toujours sur le côté gauche et cela depuis de longues années.

Une conséquence de cette déformation est la

saillie du globe oculaire gauche et l'élargissement de la fente palpébrale gauche par suite du rapprochement des deux parois interne et externe de la cavité orbitaire et de l'énucléation en quelque sorte de ce globe hors de l'orbite. P. Marie pense que ces déformations thoraciques sont spéciales à la neurofibromatose et qu'elles n'ont aucun rapport avec les déformations osseuses observées par différents auteurs sur les autres points du squelette. Ces dernières seraient, d'après lui, banales. L'apparition, chez notre malade, d'une nouvelle déformation siégeant au niveau de la face et qui se surajoute à celle du thorax, est un argument qui milite contre la conception de P. Marie ; il s'agit d'ostéomalacie qui peut frapper n'importe quel point de l'organisme.

Le cas de Dupin et Dieulafé est ainsi rapporté : taille au-dessus de la moyenne, malade se traîne assez péniblement à l'aide d'une canne, est infirme, estropié, tout crochu, mal planté. Epiphyses inférieures des avant-bras, grosses mains déformées, pouce en forme de baïonnette, flexion de la première phalange sur le métacarpien correspondant et extension forcée de la deuxième phalange sur la première, attitude que le malade peut faire disparaître à son gré. Déformations analogues mais moins marquées aux autres doigts. Les phalanges sont subluxées les unes sur les autres à cause de l'extrême laxité des ligaments.

Thorax rétréci à la partie supérieure, élargi inférieurement ; sternum bombé présentant un double

chapelet très net. Protubérance occipitale externe et fosses frontales proéminentes. Scoliose dorsale à convexité à gauche ; moitié droite du thorax très bombée en arrière. Double genu valgum, mouvements de flexion. Les malléoles sont très saillantes des deux côtés : pieds plats, tarses volumineux ainsi que l'extrémité antérieure des premiers métatarsiens, subluxation en dedans de la première phalange du gros orteil. Tandis qu'à droite cet orteil recouvre les autres, à gauche il est recouvert par eux. Les orteils sont tous fléchis et les mouvements d'extension à peine marqués. Ongles gros et bombés.

Milian et Lévy ont signalé dans une observation des malformations squelettiques. L'occipital vu de profil n'avait pas sa courbure habituelle, se trouvait dans un plan vertical et se continuait à angle droit avec les pariétaux. Du côté du frontal il existait des troubles d'ossification : les deux bosses frontales avaient une voussure exagérée et à la racine du nez on constatait la présence d'une encoche transversale et profonde ; de même on constatait un défaut de soudure de la paroi interne avec la paroi supérieure de l'orbite.

Hallopeau et Jeanselme ont observé des malades atteints d'arrêt de développement des os. Un des sujets offrait une absence partielle du péroné gauche et l'autre une absence partielle du cubitus gauche.

Jeanselme a présenté à la Société Médicale des Hôpitaux un malade dont la portion moyenne du péroné manquait.

Nous avons déjà parlé à propos des névromes plexiformes des perforations et des crêtes dont est souvent le siège l'os sous-jacent à ces tumeurs. Bruns, dans un cas de névrome plexiforme du maxillaire inférieur a trouvé cet os très hypertrophié. Les phénomènes de raréfaction osseuse rendent les os très fragiles. Ainsi Legrain dans un cas de névrome plexiforme de la paupière supérieure et de l'articulation tibio-tarsienne, a vu dans la suite survenir une fracture du crâne et une fracture des deux os de la jambe,

Ces troubles de la nutrition résulteraient d'après Follin de la disparition des cellules ganglionnaires du sympathique, qui tient comme on sait, la nutrition sous sa dépendance. La cause de cette disparition serait l'hypertrophie du névrilème étouffant le tissu noble du ganglion nerveux.

Cette manière de voir peut être vraie pour les déformations osseuses étendues, mais elle n'explique pas suffisamment les cas de troubles osseux limités par exemple au siège seul des névromes plexiformes.

IX. — Troubles viscéraux

a) *Troubles digestifs.* — Les fonctions digestives sont souvent atteintes ; il existe de la lenteur de la digestion, des crampes stomacales après le repas, le repas, des vomissements, de l'atonie gastro-intestinale, parfois de l'intolérance gastrique absolue.

On a signalé encore des troubles hépatiques : urobilinurie, ictère grave (Labouverie). Le même auteur a rapporté un cas avec troubles digestifs et lithiase hépatique.

b) *Troubles pulmonaires et cardiaques.* — On a noté des accès d'asthme et d'angine de poitrine, des palpitations nocturnes. Il ne serait pas invraisemblable que ces troubles aussi bien que ceux du tube digestif soient le résultat de la localisation des neurofibromes au niveau du pneumogastrique. Notre malade (obs. I) dont nous relatons l'autopsie plus loin présentait un chapelet de fibromes le long de son pneumo gastrique.

L'emphysème pulmnaire a été noté chez plusieurs de ces sujets.

c) *Troubles pour insuffisance surrénale.* — Dans quelques observations on a signalé des signes très nets d'addisonisme. Tels les signes que nous avons relevés chez notre malade (obs. IV) qui présentait de la mélanodermie, de la pigmentation des muqueuses et pendant longtemps des douleurs abdominales et des troubles gastro-intestinaux. Ces phénomènes résultent très probablement de l'envahissement plus ou moins complet des capsules surrénales ou de la portion du sympathique qui les innerve.

d) *L'examen des urines* nous démontre les troubles profonds de la nutrition de ces malades.

La malade de Lion et Gasne éliminait 3 gr. 90 de phosphates dans les vingt-quatre heures. On a noté de l'urobilinurie.

e) *L'examen du sang* a démontré l'existence d'un certain degré d'éosinophilie. D'après Gaillard cette altération sanguine n'aurait de rapport constant ni avec la pigmentation ni avec les fibromes multiples ; elle serait un phénomène fréquent mais inconstant, transmissible héréditairement, indépendamment des autres symptômes et susceptible d'apparaître bien avant la manifestation de ces derniers. Cette éosinophilie peut s'observer dans le sang jusque dans la proportion de 14 o/o.

On trouve surtout de la polynucléose neutrophile.

Chez la malade de G. Lion et Gasne, les globules rouges étaient de 4.960.000, les globules blancs de 9.000 ; la valeur globulaire de 0,60, Les globules blancs comprenaient 77,5 o/o de polynucléaires, 10 o/o de mononucléaires clairs, 3,5 o/o d'opaques, 5,3 o/o d'intermédiaires et 3,5 o/o d'éosinophiles. Le caillot se rétractait bien, le sérum était un peu louche, peu coloré. L'acide nitrique ne donnait pas la réaction de Gmlin.

V. — MARCHE. — COMPLICATION PRONOSTIC ET TERMINAISON

L'affection est, avons-nous dit, congénitale ou acquise. Rarement elle se complète d'emblée. Quelques molluscum fort petits apparaissent d'abord, puis leur nombre augmente ainsi que leurs dimensions. D'autres fois, une tumeur apparaît qui, acquise ou congénitale, reste seule pendant de longues années puis un jour, à la suite d'un trauma accidentel ou opératoire, ou d'une infection (fièvre typhoïde, bronchite), ou sans raison apparente on voit survenir une véritable éclosion de tumeurs molluscoïdes pendant que la première en date de ces tumeurs augmente de volume, formant ce que l'on nomme « tumeur majeure ».

Ainsi, que l'affection soit congénitale ou qu'elle survienne tardivement, elle évolue par *poussées* successives. Habituellement les taches apparaissent à la naissance et les tumeurs ne se développent qu'ultérieurement. Parfois cependant l'inverse se produit, la pigmentation ne se présentant que tardivement. Dans une observation de Debove on voit bien cette évolution en plusieurs phases : à la naissance existaient des nævi pigmentaires et pilaires ; de deux à cinq ans se montrent les tumeurs cutanées ; et à

l'âge de huit ans apparaît enfin la tumeur nerveuse.

L'évolution lente de la neurofibromatose, évolution qui peut durer plusieurs années, donne à cette maladie une allure bénigne.

Sa terminaison naturelle n'en est pas moins la mort, qui se fait dans le marasme et la cachexie. Sur cet état final ont insisté plusieurs auteurs tels que Rumen, Recklinghausen, Lannois et Variot, Payne, Giroch et Landowski. Les malades meurent après avoir présenté assez souvent de la diarrhée abondante, des vomissements, de l'inappétence, de l'insommie, un pouls petit et fréquent, la peau et les muqueuses décolorées, un amaigrissement extrême. Parfois même des phénomènes typhoïdes se surajoutent. La durée peut être assez grande. Hitchcock cite même le cas de la malade Elisabeth C... qui avait quatre-vingt un ans et qui portait plusieurs centaines de fibromes. A l'opposé de ce cas citons celui assez rare de Marie et Couvelaire où l'affection évolua en quatre années.

Très exceptionnellement les tumeurs semblent présenter des phénomènes de guérison spontanée. Elles s'incrustent de productions phosphatiques (Poncet et Pehu, 1898, Renon et Dufour, 1900) ou se flétrissent et se rapetissent, devenant flasques et vides. La disparition des tumeurs est parfois possible. Darier dit avoir assisté à des régressions complètes de la maladie.

Des *complications* peuvent surgir au cours de la maladie, dont quelques-unes sont à même d'en abréger la durée.

Parfois la tumeur molluscoïde quand elle est grosse ou le névrome plexiforme se mettent à s'enflammer et à s'ulcérer, par suite de la stagnation, au niveau des sillons de leurs surfaces, des produits des glandes sébacées. Les agents de la suppuration ont vite fait de pulluler au milieu de cette matière grasse à laquelle se surajoutent les débris épithéliaux résultant de la desquamation normale de la peau.

Par leur volume, les névromes plexiformes déterminent mécaniquement des troubles locaux très graves, tels que perforation des os plats, fracture des os longs, luxation de la clavicule par énorme molluscum pendulum du cou, luxation des vertèbres cervicales et compression consécutive de la moelle par névrome plexiforme très développé d'un côté de la tête et du cou, production d'une pleurésie hémorragique mortelle comme chez un malade de Pomowsky, difficulté de mastication et par suite alimentation insuffisante dans le névrome plexiforme de la langue, compression des globes oculaires par un névrome plexiforme partant de l'arcade orbitaire et par suite gêne de leur fonctionnement.

L'élément douleur peut être, dans quelques cas de neurofibromatose tronculaire, horriblement pénible et rendre la vie vraiment insupportable.

Dans certains cas, comme nous l'avons signalé, les malades peuvent être en proie à des phénomènes délirants assez violents pour que leur réclusion dans un asile d'aliénés soit indiquée.

Une des causes encore assez fréquente de mort de

ces malades est incontestablement la tuberculose pulmonaire, et avec Oriot nous insistons d'une façon particulière sur ce point. Nous avons vu dans les hôpitaux de Paris plusieurs cas de neurofibromatose se terminer de la sorte.

La localisation *intracérébrale* de la maladie est une des plus graves complications. Les phénomènes de compression intracranienne entraînent la mort à brève échéance.

Quand la maladie vient à envahir la moelle, il en résulte une paraplégie et parfois même une paralysie des quatre membres.

Enfin, une des complications les plus redoutables, c'est la transformation *sarcomateuse* des tumeurs molluscoïdes, cette dégénérescence maligne ne tardant pas à se généraliser et à enlever le malade ; d'autres fois les neurofibromes subissent la dégénérescence myxomateuse.

On a vu l'extirpation d'une de ces tumeurs fibromateuses être suivie de récidive *in situ* et de généralisation au niveau des centres nerveux et des nerfs périphériques (cas de Sergi Trombetta).

Il en résulte que le *pronostic* de neurofibromatose doit être des plus réservés, sa gravité dépendant du volume, du nombre, et surtout, du siège des tumeurs.

VI. — FORMES DE LA NEUROFIBROMATOSE

La neurofibromatose a été jusqu'ici considérée dans sa forme généralisée où tous les signes sont au complet. Il arrive cependant de voir cette maladie sous des formes variables.

A. — **Forme géante de la neurofibromatose**

C'est le névrome plexiforme étudié plus haut.

B. — **Formes incomplètes ou frustes.**

Quelques-unes de ces formes ont été surtout bien étudiées par Feindel et Oppenheim.

1° *Formes sans tumeurs cutanées et nerveuses avec les différentes variétés de pigmentation, existant à l'état isolé.* — Cette pigmentation peut être congénitale ou acquise.

(Cas de Thibierge, 1898 — De Sarazanas, thèse, 1905 (obs. IV).

2° *Forme avec absence complète de pigmentation* Cristopho Pastino, 1906).

3° *Formes sans pigmentation en semis ni taches lenticulaires.*

(Feindel et Oppenheim, malade de M. Blum).

4° *Formes sans pigmentation en larges taches.*

5° *Formes sans pigmentation en semis et en placards.*

(Haussemann. *Deutsch med. Wochensch.*, 1895.— Tishoff et Timofejeff. *Annales russes de chirurgie*, 1894).

6° *Formes avec absence de tumeurs de nerfs.* — Cette forme est assez fréquente (cas de Feindel et Oppenheim, de Chauffard et Ramon). Le malade de notre observation I est également exempt de ces tumeurs.

7° *Formes sans tumeurs cutanées* (Dehlange. *Berl. Klin. Wochensch.*, 1889).

Ce sont ces deux dernières formes qui ont conduit Chauffard et Ramond de nommer l'affection sous le nom générique de fibromatose pigmentaire et de distinguer deux variétés anatomiques et cliniques · la *neurofibromatose pigmentaire*, quand il existe des fibromes le long des nerfs et de la pigmentation, cette variété constituant la maladie de Recklinghausen à proprement parler, et la *dermofibromatose pigmentaire* quand le malade ne présenterait que des molluscum cutanés et de la pigmentation. Cette distinction n'est pas d'après nous justifiée, parce qu'il n'est pas rare de rencontrer la coexistence des tumeurs aussi bien nerveuses que cutanées et d'autre part, comme il a été dit plus haut, ces tumeurs peuvent même faire complètement défaut, les pigmentations étant le seul signe physique de la maladie.

8° *Formes sans troubles psychiques.* — Les malades meurent dans le marasme ou d'une des compli-

cations précitées, mais n'ont présenté aucun trouble de l'intelligence. Notre malade (obs. II) rentre dans cette catégorie. Malgré ses déformations osseuses et son dépérissement, son intelligence est parfaite.

Il est à remarquer que toutes ces formes frustes sont reconnues assez facilement par la constatation d'autres signes de l'affection, tels que troubles mentaux, névromes, plexiformes, etc.

9° On distingue encore une autre forme incomplète, l'*angiofibromatose* qui est caractérisée par l'existence de nævi, sur la surface cutanée. Ceux-ci s'accompagnent ou non d'autres signes de la fibromatose. Dans quelques cas ils prennent le pas sur les autres phénomènes de la maladie.

Ces nævi se présentent sous la forme de taches et de tumeurs érectiles (angiomes).

Les taches érectiles sont uniques ou multiples, punctiformes ou assez larges, pouvant par exemple recouvrir toute une région anatomique, de coloration pouvant aller du rouge vif à la couleur lie de vin. Quelques-unes sont pigmentées, et d'autres recouvertes de poils.

Les tumeurs érectiles sont cutanées ou sous-cutanées ou les deux à la fois (tumeurs érectiles mixtes). *Cutanées,* elles sont saillantes, ressemblant à une fraise ou à une framboise, et de consistance molle. Elles sont même dépressibles et parfois même réductibles à la pression continue. Le moindre effort les redresse et les distend. *Sous-cutanées*, elles donnent

une sensation de mollesse assez nette, simulant le varicocèle ; la peau à leur niveau est intacte.

Comme les fibromes cutanées, ces nævi peuvent dans quelques cas s'infiltrer de granulations calcaires ou phosphatiques, ou bien s'atrophier et se transformer en petites excroissances flasques.

On les a même vus complètement disparaître par résorption ou par sclérose et rétraction des vaisseaux.

Cette angiofibromatose peut consister avec d'autres malformations embryonnaires (bec de lièvre), des arrêts de développements physiques et intellectuels. Les grands næviques seraient des idiots, des épileptiques, des hydrocéphales, par conséquent des dégénérés.

Elle est surtout congénitale, plus rarement acquise et serait plus fréquente au sexe féminin. Son siège le plus fréquent est l'extrémité céphalique, exactement comme cela se voit pour le névrome plexiforme.

On a même constaté pour quelques cas d'angiome superficiel des membres un certain degré d'éléphantiasis et un allongement hypertrophique des os des membres inférieurs pouvant aller de 2 à 4 centimètres.

Oddo de Marseille signale chez un neurofibromateux l'induration fibreuse des veines saphènes internes. On sentait « un cordon dur roulant sous le doigt, de calibre parfaitement uniforme et sans nodosités, qui occupe tout le trajet de la saphène interne, depuis le haut de la cuisse jusqu'à la malléole ». Cette

transformation fibreuse de la veine était parfaitement indolente.

C. — Forme d'après le siège

1° *Forme cérébrale.* (Cas de Raymond, de Spillmann, de Sulzer.)

C'est une localisation rare de la maladie, elle s'observe soit au cours d'une neurofibromatose avérée, dont elle assombrit le pronostic, soit primitivement, le malade étant jusqu'alors en parfaite état de santé. Il s'agit presque toujours de neurosarcomatose, variété maligne de la neurofibromatose, par suite du grand et rapide développement que prennent ses tumeurs, et de leurs caractères envahissants.

L'âge le plus propice à l'apparition de cette forme estde dix-huit à vingt-cinq ans.

Débute le plus souvent par le nerf auditif, la surdité étant d'abord unilatérale puis devenant bilatérale et totale, les troubles de la vue ne tardant pas à apparaître. Ils consistent en de l'amblyophie variable et intermittente d'un côté d'abord, puis de l'autre. Dans un cas de Sulzer (1902) il existait une diminution progressive de la vision avec des attaques de cécité. Les papilles étaient étranglées et presque complètement atrophiées. Il s'agissait d'une compression des nerfs optiques par les tumeurs neurofibromateuses. On a aussi rencontré le nystagmus.

Le malade est en même temps en proie à une

céphalée atroce, continue et présente des vomissements sans efforts, en fusée. Il peut avoir des vertiges, des attaques épileptiformes, de la titubation, de l'anosmie et des syncopes. Dans les membres, des fourmillements, des élancements, des parésies. Dans le domaine des nerfs craniens, des parésies allant jusqu'à la paralysie complète. On a ainsi cité la paralysie de la face, du voile du palais, du pharynx. se traduisant par la dysphagie, l'embarras de la parole (dysarthrie). Les réflexes olécranien, rotulien, achilléen, sont exagérés; des phénomènes de démence peuvent s'observer.

L'évolution est rapide, la terminaison survenant au bout d'une période allant de quelques mois à trois ans.

La mort se fait dans le coma et la cachexie.

La mort subite enlève parfois précocement le malade, très vraisemblablement par lésions du pneumogastrique.

Pour nous résumer, disons que chez un malade porteur déjà de quelques signes de la neurofibromatose, l'apparition progressive des troubles de l'audition et de la vue s'accompagnant de céphalée tenace, doit faire penser à une localisation cérébrale de la maladie.

Courmont et Cade signalèrent en 1908 une localisation cérébelleuse de sarcome au cours d'une neurofibromatose généralisée.

2° *Forme spinale*. (Cas de Mossé et Cavalié, d'Haushalter, de Raymond et Cestan, de Roux de Saint-Etienne, de Zinna.)

C'est une localisation encore rare. On en compte à peine quelques cas.

Il existe de la faiblesse des jambes qui aboutit bientôt à de la paraplégie spasmodique obligeant le malade de se confiner au lit. Les troubles de la sensibilité coexistent souvent. Le signe de Kernig est positif et les troubles des sphincters peuvent faire leur apparition. Chez un malade de Lannois et Variot il existait une paraplégie qui avait régressé à la suite de l'ablation des tumeurs fibromateuses. S'agirait-il dans ce cas d'un trouble fonctionnel et non d'une compression médullaire ?

Par contre, chez un malade de Zinna, la présence au niveau des trous de conjugaisons d'une série de tumeurs fibromateuses qui siégeaient dans les ganglions spinaux, donnait lieu à une paraplégie spasmodique par compression de la moelle.

Dans un cas de Simon il y avait paraplégie spasmodique s'accompagnant d'incontinence des urines, d'atrophie musculaire et de dissociation de la sensibilité.

Notre malade (obs. II) présente en plus de ses déformations squelettiques une paraplégie spasmodique peu marquée. Celle-ci a été remarquable par les variations de son intensité. Il est probable qu'elle est le résultat d'une localisation médullaire des neurofibromes.

3° *Forme cérébrale et spinale à la fois.* (Cas de Hébert et Koch, de Raymond et Cestan.)

Cette forme mixte se traduit par des signes de compression aussi bien cérébrale que médullaire.

4° *Forme intestinale.* — On a signalé des tumeurs fibromateuses à tous les étages de la surface interne du tube digestif : cavité buccale en général, langue et amygdale en particulier, estomac, intestin, conduits biliaires.

Elle coexiste le plus souvent avec la neurofibromatose cutanée. Pierre Marie se demande même si dans quelques cas la neurofibromatose n'est pas exclusivement viscérale (Soc. de Biologie, 1896).

Sangalli en 1860, trouve de petites tumeurs à la surface de l'estomac chez une vieille femme neurofibromateuse.

Recklinghausen (1882) les rencontre sur l'estomac, le jéjunum et le côlon transverse.

Modzejewski (1882) découvre chez un neurofibromateux des tumeurs au niveau de la face interne du jéjunum, de l'iléon, du côlon transverse.

Kyrieleis les signale sur l'estomac, les conduits biliaires.

Kriege, Plucker, sous la muqueuse de la langue.

Kohtz (1893), Hansemann, Branca (1895), Bergrun les notent à la surface interne de l'intestin de l'estomac.

Finet sur l'amygdale, Merken à la muqueuse buccale.

Pierre Marie en 1900 les rencontre sur l'intestin grêle et l'estomac. Bourcy et Laignel-Lavastine l'observent également sur l'estomac.

Il est un point à remarquer que dans cette fibro-

matose viscérale, jamais on n'a rencontré des pigmentations sur la muqueuse du tube digestif.

Cette forme de la maladie n'a pas d'histoire clinique à proprement parler. Elle passe inaperçue et le hasard de l'autopsie la révèle seul. Au niveau des premières voies digestives elle peut cependant déterminer de la gêne de la mastication et la déglutition.

5° *Forme vésicale.* — Dans un cas de neurofibromatose Kyrieleis a trouvé des tumeurs fibromateuses à la surface interne de la vessie.

6° *Neurofibromatose du cuir chevelu.* — Il s'agit dans ce cas presque toujours de névrome plexiforme. Nous avons dit qu'il y a à ce niveau, comme grand caractère particulier, la perforation de la boîte crânienne. Il en résulte l'apparition des signes d'une hernie cérébrale.

7° *Neurofibromatose du pneumogastrique.* — La souffrance de ce nerf se traduirait par des accès d'asthme et d'angine de poitrine et par des palpitations cardiaques.

8° *Neurofibromatose du sympathique.* — Elle donne le syndrome de la maladie d'Addison, surtout si la portion du sympathique qui avoisine ou est en contact avec la glande surrénale est en jeu. Enfin c'est à l'envahissement du sympathique que seraient dues la dénutrition extrême du malade et les déformations squelettiques.

Mackie White a signalé chez un neurofibromateux une tumeur du poumon gauche qui s'accompa-

gnait d'un épanchement pleural. L'autopsie démontra qu'il s'agissait d'un sarcome ayant eu comme point de départ le sympathique au niveau du ganglion cervical inférieur.

9° *Forme de neurofibromatose unilatérale.* — Dans un cas bien curieux de Klippel et Maillard, les manifestations de la maladie étaient localisées sur la moitié droite du corps.

Cristopho Patine relate un autre cas de neurofibromatose sans pigmentation et avec tumeur cutanée unique, où les fibromes des nerfs aussi bien périphériques que craniens étaient localisés à gauche.

10° *Forme de neurofibromatose associée* au myxœdème (Meige et Feindel), à l'acromégalie (Piollet), au goitre exophtalmique (Guinon et Mlle Lœser), à la maladie d'Addison, se présentant d'une façon plus ou moins fruste (Chauffard et Ramond, Revilliot, Oddo et nous-même).

VII. — DIAGNOSTIC

Les tumeurs cutanées et sous-cutanées de la neurofibromatose peuvent être confondues avec :

Les gommes sous-cutanées d'origine syphilitique et tuberculeuse ;

Les adénopathies généralisées relevant de la tuberculose, de la syphilis, d'une néoplasie maligne ou d'une infection banale ;

La verruca peruviana qui est une maladie exotique et se présente sous la forme de tumeurs siégeant aux membres et à la région cervicale. Ces tumeurs se résorbent spontanément ;

Les tumeurs multiples de la peau dues au cysticerque ladrique (affection rare en France) et qui sont très mobiles, disséminées, ayant une tendance à disparaître spontanément. Parfois elles subissent une dégénérescence graisseuse ou calcaire et exceptionnellement se terminent par suppuration ;

Les nodules infectieux des morphinomanes consécutifs aux piqûres.

Les lipomes en collerette de P. Marie, affection dénommée aussi à tort adénolipomatose par Bensaude et Lannois et qui se caractérise par le développement de grosses tumeurs lipomateuses autour du cou, des aisselles, du dos etc. La nature de cette variété de lipomatose nous est inconnue ;

Les lipomes et les fibrolipomes. La confusion est possible. La consistance est la même, mais ceux-ci font ordinairement moins corps avec la peau que les neurofibromes, leur forme est moins sphérique, à la fois plus allongée et aplatie ;

La lipomatose multiple symétrique de Desnos qui est caractérisée par l'apparition d'un nombre considérable de petites tumeurs sous-cutanées, accolées les unes aux autres et revêtant une répartition symétrique ;

Les neurolipomes étudiées notamment par Alsberg (Ueber neurolipome. Berliner. *Innaug. Dissertation*, 1892) qui présentent des connexions intimes avec les rameaux nerveux ; d'où la possibilité de confusion. Celle-ci est impossible pour les cas s'accompagnant de molluscum et de pigmentations, mais elle est très facile, lorsqu'on se trouve en face des cas de neurofibromatose avec unique symptôme, les fibromes le long des nerfs.

La lèpre qui présente des tumeurs le long des nerfs, mais qui est facilement reconnaissable par ses tumeurs cutanées spéciales, le facies léonin, ses plaques d'anesthésie, sa pigmentation cuivrée et

violacée, ses troubles trophiques et au besoin la recherche du bacille de Hansen.

Les verrues, les kystes sébacés, dermoïdes ou hydatides, les angiomes sous-cutanés.

La forme éléphantiasique du névrome plexiforme devra être distinguée de l'éléphantiasis des Arabes et de l'éléphantiasis *nostras*.

Le diagnostic doit également être fait entre le molluscum cutané, le plus vieux en date, et qui a pris de grandes dimensions (*tumeur majeure*) et le *névrome plexiforme*. Ce dernier sera reconnu par la perception dans son épaisseur des cordons et des nodosités. Il est juste de dire que quelques auteurs ne font aucune distinction entre ces deux genres de productions. En effet, il n'y a pas de limite tranchée entre le molluscum pendulum, et le névrome plexiforme.

La *pigmentation* de la neurofibromatose ne sera pas confondue avec celle de la maladie d'Addison, ayant comme caractère constant la pigmentation des muqueuses, l'asthénie extrême, l'hypotension artérielle. Le diagnostic cependant peut être très délicat entre la maladie d'Addison et la neurofibromatose. Nous avons vu en effet que celle-ci peut présenter quelques-uns des signes d'insuffisance surrénale et que dans certains cas, il est vrai, assez rares, les muqueuses elles-mêmes peuvent être le siège de pigmentations ; avec la teinte des paludéens ; la pigmentation brune des sujets qui ont fait un séjour

prolongé aux pays chauds ; l'aspect des téguments au cours du diabète bronzé, etc.

Les *douleurs spontanées* au niveau des neurofibromes peuvent faire errer le diagnostic et faire penser au tabes, à la syringomyélie, etc.

Quand on est en présence d'un *envahissement cérébral*, on doit éliminer *l'hystérie*, qui peut donner le change par ses troubles sensitifs et sensoriels.

Une fois l'existence de la tumeur cérébrale reconnue, on doit diagnostiquer *sa nature*.

Les ostéomes et les lipomes ne s'observent que très rarement. Plus fréquemment il s'agit d'un tubercule, d'une gomme syphilitique ou bien d'un sarcome.

La tubercule siège de préférence au cervelet.

La gomme syphilitique aura en sa faveur les antécédents de syphilis acquise ou héréditaire.

Le sarcome est la plus fréquente des tumeurs cérébrales, se rencontrant dans les deux tiers des cas. L'envahissement primitif ou secondaire de l'encéphale par la neurofibromatose s'opère par une variété de tumeurs sarcomateuses : les *neurofibrosarcomes*.

On doit compléter le diagnostic de la nature de la tumeur par celui de *son siège*.

Le fibrosarcome a comme siège de prédilection le point de jonction de la protubérance et du cervelet. Elle détermine un œdème de proche en proche

qui comprime les nerfs avoisinants. Par l'analyse des signes de compression, les premiers en date, on peut arriver à localiser la tumeur à l'angle ponto-cérébelleux.

VIII. — ÉTIOLOGIE

Les véritables causes de la neuro-fibromatose sont encore très mal connues.

Tout ce que l'on sait, c'est qu'elle est souvent congénitale, qu'elle se transmet héréditairement et qu'elle affecte beaucoup de rapports avec la tuberculose.

A la naissance l'enfant présente soit une ou plusieurs petites tumeurs, soit des nævi pigmentaires. Plus tard se développent les autres éléments de l'affection.

Mais la fibromatose peut être acquise et se développer tardivement. Dans un cas de Landowski on l'a vue débuter à l'âge de cinquante ans. Marie et Couvelaire ont vu un malade semblable, chez qui l'affection entra en scène à l'âge de cinquante ans, par une éruption de tumeurs cutanées et sous-cutanées et de taches pigmentaires. Ce début peut être encore plus retardé : on a noté l'apparition de la maladie à l'âge de quatre-vingt un ans.

Pierre Marie pense que c'est vers dix, quinze, vingt, trente ans que se développent habituellement les différents signes de la neurofibromatose.

« Y a-t-il lieu de supposer que ces cas à débuts si différents appartiennent à des neurofibromatoses de

nature distinete ? » C'est la question que se pose Pierre Marie dans ses *Cliniques de l'Hôtel-Dieu.*

Dans sa thèse inspirée par Brissaud, Feindel répond : « Que le début soit précoce ou tardif, la neurofibromatose est toujours d'origine congénitale... Le malade naît prédisposé aux accidents de cette affection. » Au sujet d'un cas complété en trois poussées successives, Feindel s'exprime ainsi : « N'est-il pas loisible de penser que, congénitalement, il existait une prédisposition ; qu'aux environs de la naissance une cause occasionnelle inconnue ou même un fort potentiel de congénitalité à lui tout seul a provoqué la formation de taches pigmentaires ; que la congénitalité épuisée a sommeillé jusqu'à ce qu'une nouvelle cause occasionnelle soit venue en aide, et que de leur collaboration soit né un fibrome ; puis nouveau repos et nouvelle production de tératomes, grâce au réveil de l'influence congénitale par des nouvelles causes occasionnelles ? Pour les cas de neurofibromatose à développement tardif, il est à supposer que la prédisposition congénitale n'a pas rencontré dans une longue suite d'années, de cause occasionnelle à son goût à laquelle elle ait pu s'unir pour faire éclore la généralisation de la neurofibromatose ».

D'autre part, on doit tenir compte que maintes affections, très fréquemment héréditaires, telles que goutte, cancer, etc., ne se développent qu'à un âge assez avancé. La prédisposition est restée latente et sous l'effet d'une cause occasionnelle elle s'est mise en action pour engendrer l'affection.

L'hérédité est souvent manifeste. Celle-ci est tantôt directe, tantôt indirecte. Elle est en outre soit *similaire*, les descendants d'une même famille présentant des formes identiques de l'affection, soit *variée*. L'histoire de la famille G... rapportée par Czerny et Hecker est très probante à ce sujet : « Rosine, la mère du cas de Czerny, montrait une soixantaine de tumeurs cutanées de différentes dimensions, plusieurs de ses parents en avaient également, qui furent médicalement constatées (notamment son grand-père du côté maternel portait sur le tronc de nombreuses tumeurs atteignant jusqu'au volume du poing ; le frère de celui-ci avait une tumeur colossale sur le dos ; un frère de Rosine aurait aussi été porteur d'excroissances cutanées). Sa fille Thérèse avait en outre une tumeur énorme dans la région lombaire et des nodules fibromateux multiples sur les nerfs périphériques, d'un volume allant jusqu'à la grosseur d'un œuf de poule. » Le cas de Herczel nous offre un autre bel exemple d'hérédité variée. Une femme atteinte de neurofibromatose multiple a eu une fille qui présentait de l'éléphantiasis congénitial du bras (névrome plexiforme).

On voit donc que des formes diverses de la neurofibromatose peuvent s'observer chez plusieurs individus d'une même famille : les uns présentent de la neurofibromatose simple, les autres du névrome plexiforme. Ces deux genres de manifestations ne sont ainsi que « des expressions diverses d'un complexus morbide unique, la neurofibromatose généralisée »

(P. Marie). D'autre part, il n'est pas rare de voir comme chez notre malade (obs. IV) les tumeurs molluscoïdes et les autres signes de la neurofibromatose coïncidant avec le névrome plexiforme.

Feindel affirme l'existence de cette hérédité quand on la recherche systématiquement.

Il n'est pas rare d'apprendre que les ascendants étaient parfois porteurs de quelques taches de pigmentation.

On note encore chez les ascendants l'alcoolisme (Landowski, Feindel et Froussard, Sarazanas), le tic de la mâchoire (Spillmann et Etienne), des tentatives de suicide (Sarazanas). Chez un frère on a signalé l'épilepsie. Muray rencontre la consanguinité des parents. Les antécédents héréditaires, à défaut de la neurofibromatose, sont ainsi chargés de plusieurs tares.

L'apparition de la maladie a été souvent observée secondairement à un traumatisme. Témoin le cas d'Emile L..., un homme qui, en 1881, reçut un coup dans le côté droit. Deux ou trois mois après il s'aperçut qu'une petite tumeur s'était développée à l'endroit où il avait été frappé. En 1885 cette tumeur est opérée par Péan ; peu de temps après d'autres petites tumeurs apparurent simultanément dans presque toutes les régions du corps, mais principalement sur les membres. Depuis 1881 il présente des taches pigmentaires. Plusieurs fois on a constaté l'influence du trauma. C'est ainsi que le bandage herniaire, par ses frottements, détermina sur

une hernie inguinale l'apparition d'une tumeur fibreuse. C'est ainsi encore qu'on a vu leur développement à la suite du frottement du bord de la table à écrire sur l'abdomen, Ramaillot et Vincent ont vu une jeune fille présenter un névrome plexiforme de la tête et du cou à la suite d'un trauma reçu sur la tête à l'âge de trois ans. Legrain cite un cas de névrome plexiforme développé sur la paupière supérieure à la suite d'une fracture du crâne. Le même malade présenta à la suite d'une fracture des deux os de la jambe, une tumeur semblable au niveau de l'articulation tibio-tarsienne du même côté que sa fracture. Recklinghausen pense que les irritations mécaniques ne font pas apparaître les tumeurs mais activent leur développement, une fois qu'elles sont constituées.

On a également noté l'affection à la suite de l'influence du froid (Landowski, Pierre Marie). Le malade de ce dernier avait eu les pieds gelés. La grossesse, le surmenage, les mauvaises conditions hygiéniques jouent un certain rôle, surtout dans la production de nouvelles poussées de la maladie.

Les intoxications ont été signalées dans les antécédents personnels des malades, en particulier l'intoxication arsénicale dans un cas (Pierre Marie). De même pour les infections. On a vu survenir la neurofibromatose à la suite de la rougeole, de la scarlatine, de la diphtérie, du rhumatisme, de la bronchite, de la fièvre typhoïde (Barot), de la tuberculose.

Cette dernière constitue un point de l'étiologie,

qui mérite d'attirer notre attention. Il est vraiment frappant de voir le nombre d'observations où l'on constate la tuberculose dans les antécédents familiaux ou personnels du malade. Nous avons dit ailleurs que la tuberculose pulmonaire complique fréquemment la maladie et précipite l'échéance fatale. Pourquoi la fréquence si grande de la tuberculose ? On ne peut pas dire que la fibromatose des nerfs de l'économie affaiblit la nutrition de l'organisme et l'expose à l'envahissement du bacille de Koch. Cette tuberculose en effet s'observe souvent chez le malade avant l'apparition de la neurofibromatose, et si parfois elle entre en scène, une fois la maladie constituée, il n'est pas dit que la bacillose ne sommeillait depuis longtemps dans un ganglion, ou en un point des sommets pulmonaires.

Toutes ces causes, doit-on les considérer comme des causes déterminantes de la maladie, ou bien ne doit-on voir en elles que des causes occasionnelles capables de réveiller la neurofibromatose, comme elles le font pour des maladies nettement familiales telles que les myopathies, la maladie de Friedreich, etc. ?

On ne peut pas ne pas être frappé de la ressemblance qui existe entre la neurofibromatose et les angiomes. De même que les neurofibromes, les angiomes peuvent succéder à un traumatisme, à une infection. Tel le cas de Reverdin de Genève : un angiome de la région interne du sourcil prend les caractères d'un anévrisme cirsoïde à la suite d'une

gastro-entérite infectieuse à caractère typhoïde. Klein signale l'apparition d'un anévrisme diffus de la tête à la suite d'une chute sur le crâne. Ce mode de début joint au terrain sur lequel ils évoluent — les sujets étant souvent des dégénérés — aux caractères d'hérédité et de congénitalité, constituent autant de points de ressemblance avec la neurofibromatose ; et à tel point que plusieurs auteurs décrivent les angiomes comme une forme de la maladie : l'angiofibromatose.

IX. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Nous commencerons d'abord par l'étude des différentes variétés de nævi. Nous nous entretiendrons ensuite des tumeurs que l'on rencontre dans la neurofibromatose.

A. — Nævi

1° **Nævi pigmentaires.** — Les lésions de ces taches pigmentaires ont été bien étudiées par Vincenzo Brigidi. Cet auteur a constaté dans les cellules du corps muqueux de Malpighi de fines granulations de couleur jaune ou noir. Ces granulations remplissent complètement le protoplasma des cellules malpighiennes, surtout de celles qui forment la couche profonde et qui à l'état normal renferment des grains pigmentaires. Brigidi a démontré que les taches brunes situées dans la couche papillaire du chorion étaient dues à un dépôt de grains de pigment dans le corps des cellules conjonctives, et à un tel point que celles-ci ressemblaient aux cellules chromophores ramifiées du tissu connectif.

2° **Nævi pilaires.** — Ils présentent les mêmes lésions que les taches précitées, sauf qu'ils sont le siège d'un développement excessif de follicules

pileux et de poils. Ceux-ci peuvent être rares ou très nombreux, constituant par leur nombre une véritable toison. On les rencontre fins (poils follets) ou durs et frisés. Ils sont implantés sur une peau lisse ou gaufrée.

3° **Nævi vasculaires.** — Ils comprennent avons-nous dit des taches ou des tumeurs. Ils sont formés par la dilatation et l'hyperplasie des fines ramifications artérielles, des capillaires et des veinules qui sont diversement contournés et séparés par une quantité variable de tissu conjonctif. Celui-ci se dispose autour des vaisseaux sous la forme de couches nouvelles qui épaississent les parois des vaisseaux. Il se produit en plus des rétractions, des dilatations et des résorptions partielle des parois ; d'où la formation d'alvéoles très irrégulières qui communiquent les unes avec les autres (angiome caverneux). A la coupe son tissu paraît aréolaire et rappelle le tissu érectile des corps caverneux.

Barling a publié un cas de nævus veineux diffus dans lequel les nerfs principaux était épaissis. Le nerf tibial était aussi gros que le sciatique.

B. — Tumeurs

1° **Molluscum ou « fibromata mollusca ».** — « Ces tumeurs sont constituées, dit Pierre Marie dans ses *Cliniques*, par du tissu conjonctif présentant des aspects différents suivant les tumeurs et aussi suivant la région de la tumeur que l'on exa-

mine ; tantôt ce tissu prend un aspect plus franchement fibreux, tantôt les corps cellulaires s'y montrent en grande abondance ; leur consistance est variable suivant leur structure... Les faisceaux de fibres conjonctives sont d'ailleurs loin d'avoir une direction unique. Un certain nombre semble même circonscrire des espaces arrondis qui, pour quelques auteurs, seraient les vestiges des nodules adipeux qui normalement se trouvent dans l'hypoderme. Dans cette masse de tissu conjonctif, on retrouve une assez grande quantité de fins vaisseaux riches en cellules qui semblent comprimés par la prolifération conjonctive. »

Il est probable que ces différences de structure sont le fait de l'âge et du degré d'évolution de ces tumeurs. C'est ainsi que Mordzejewsky écrit que « les grains de molluscum qui sont un peu gros contiennent un petit nombre de cellules fusiformes et une grande quantité de substance fibreuse intercellulaire ; les petits boutons plus riches en cellules présentent au contraire plus de variété ; aussi y constatons-nous des cellules fusiformes astéroïdes et même quelques cellules rondes ou ovales ; il y a moins de substance intercellulaire et la structure fibreuse sont moins prononcées ».

En ce qui concerne la vascularisation de ces tumeurs, celle-ci a été signalée différemment par les auteurs. Recklinghausen déclare le molluscum pauvre en vaisseaux. Pierre Marie dit que ces derniers sont assez nombreux et Mordzejewsky trouve les

vaisseaux manifestement nombreux. Lahmann prétend que dans quelques cas les vaisseaux peuvent devenir l'origine des fibromes. Il a vu les différents stades d'envahissement des vaisseaux sanguins par la tumeur. D'abord la tunique externe du vaisseau est bien délimitable. Plus tard elle semble un peu plus volumineuse, et plus riche en cellules qu'à l'état normal. Les fibres élastiques de son adventice permettent encore de la reconnaître. Enfin le vaisseau finit par se confondre avec les tissus néoplasiques, tout en restant parfois assez volumineux : on a cité des cas où le calibre des vaisseaux dépassait celui d'une glande sudoripare.

Nous allons passer en revue l'état des différents organes qu'on peut trouver dans le fibrome. On a décrit dans ces derniers en plus des vaisseaux sanguins des fibres musculaires lisses, des nerfs, des glandes sudoripares, des appareils pilo-sébacés.

a) *Fibres musculaires lisses* — Pierre Marie a constaté dans deux fibromes de l'un de ses malades, de larges faisceaux de fibres musculaires lisses qui traversaient la plus grande partie de la tumeur et s'y épanouissaient. Dans certains cas de molluscum des organes génitaux, notamment dans un cas de Marfan, ces fibres se sont montrées en abondance, mais dit Pierre Marie « on ne saurait affirmer que ces cas appartiennent à la neurofibromatose ».

Bourcy et Laignel-Lavastine, en faisant l'examen histologique de la tumeur majeure recueillie à l'autopsie d'un de leur ancien malade, trouvèrent une

couche de fibres musculaires lisses souvent interrompue et qui séparait le tissu cellulaire sous-cutané de l'hypertrophie fibromateuse du derme.

b) *Nerfs*. — On y trouve aussi, le plus souvent, en très petite quantité, des fibres nerveuses réunies en minces faisceaux : ceux-ci sont souvent dissociés, probablement sous l'influence de la néoformation conjonctive ambiante.

Sur d'autres molluscum il est matériellement impossible de mettre en évidence la présence de fibres nerveuses.

Landowski, Raklaminoff ont vu sur les gros molluscum les nerfs se disposer à la périphérie. La même disposition a été notée par Delore et Feindel et par nous-même.

c) *Glandes sudoripares*. — On trouve souvent incluses dans les tumeurs cutanées, des glandes sudoripares. Elles sont seules ou s'y observent conjointement avec les nerfs Pareil fait a été constaté par Recklinghausen, Lahmann, Feindel, Delore et nous-même. Tous ces auteurs ont noté que la glande avait le plus souvent l'aspect normal et que tout au plus on pouvait la voir se dérouler. Recklinghausen a cependant étudié avec soin l'envahissement et les altérations de la glande sudoripare.

« C'est, dit-il, dans les tumeurs pédiculées de la peau que l'on peut trouver des canaux sudoripares inclus surtout à la périphérie... Dans les glandes sudoripares l'épithélium seul existe ; la gaine conjonctive est remplacée par le tissu de la tumeur. »

Le même auteur a noté les différentes phases par lesquelles passent les glandes sudoripares en s'altérant : il a noté quatre étapes :

1° Le glomérule se sépare du tissu ambiant et se déroule ;

2° Le tissu conjonctif du voisinage devient plus clair et ses mailles plus lâches ;

3° Des cylindres hyalins se forment dans la glande et plus spécialement dans sa lumière et sont capables de provoquer des dilatations kystiques. Le tissu périglandulaire reconnaissable à ses fibres élastiques se sépare encore du reste de la tumeur ;

4° Enfin les coudes de la glande, dont l'épithélium finit par s'aplatir, disparaissent de plus en plus. La glande est plongée dans la tumeur et il est impossible de faire le départ de ce qui appartient à ce moment à l'ancien tissu conjonctif périglandulaire.

Le déroulement permet à la glande d'atteindre sur certaines préparations les dimensions de 9 millimètres au niveau de sa portion dermique.

d) *Appareils pilo-sébacés.* — Leurs modifications ont été encore bien étudiées par Recklinghausen. C'est surtout au niveau du cuir chevelu qu'on constate l'englobement des glandes sébacées dans le tissu de la tumeur. Le poil subit le contre-coup des altérations du voisinage. Le follicule pileux est souvent altéré, gonflé, comme si le tissu de la tumeur l'avait pénétré et oblitéré. Les muscles du follicule sont imprégnés de fibrome ; leurs fibres sont écartées les unes des autres par le tissu de la tumeur.

Les glandes sébacées étaient en grande partie atrophiées dans l'observation V de la thèse d'Oriot. Elles étaient très nombreuses dans l'observation III.

Pierre Marie et Couvelaire, dans la *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière* (1900), distinguent au niveau de la peau deux sortes de tumeurs : 1° des tumeurs fibreuses intradermiques et 2° des tumeurs fibreuses hypodermiques.

a) *Tumeurs fibreuses intradermiques.* — Leur saillie est assez grande. Elles sont sessiles avec tendance à la pédiculisation. Leur forme est plus ou moins hémisphérique. Elles se continuent sans démarcation tranchée avec le derme avoisinant, elles *ne sont pas par conséquent encapsulées.* Elles semblent n'être qu'une hypertrophie localisée du derme. Ceci est un caractère important de ces tumeurs.

D'autre part, du côté de la superficie, la tumeur n'est séparée de l'épiderme que par une couche très mince du derme papillaire à structure normale, quoique les saillies papillaires par suite sans doute de la compression éprouvée soient peu proéminentes et plutôt aplaties. Par sa base la tumeur repose sur les couches les plus superficielles de l'hypoderme.

Successivement fixées dans le Müller, durcies dans l'alcool, incluses dans la celloïdine puis colorées par le carmin, la méthode de Weigert, l'hématoxyline-éosine, on constate au microscope que leur tissu est formé par un feutrage de fibres conjonctives très irrégulièrement agencées. Ce feutrage est plus grossier et moins tassé que le tissu conjonctif du derme

au sein duquel siège la petite tumeur. Mais par contre il est moins grossier et plus tassé que celui de la couche profonde du derme. On voit en plus, entre les fibres des cellules conjonctives à noyaux irrégulièrement fusiformes. Des capillaires assez nombreux traversent en tous sens la tumeur. Enfin d'une façon inconstante, dans l'épaisseur de la tumeur, on trouve quelques culs-de-sac de glandes sébacées bien conservés, et un pinceau de fibres musculaires lisses. Mais *en aucun point de ces tumeurs*, P. Marie et Couvelaire n'ont trouvé de fibres nerveuses.

b) *Tumeurs fibreuses de la couche profonde du derme et de l'hypoderme*. — Celles-ci sont de deux sortes : 1° les unes de forme irrégulière et dépourvues de capsule ; 2° les autres de forme nodullaire et encapsulées.

1° Les *premières sont constituées par des blocs fibro-cellulaires* riches en éléments cellulaires, de forme polygonale et présentant en leur milieu la coupe d'un poil et de tubes sudoripares bien conservés. Il est à noter que dans un gros bloc fibreux on ne rencontrera qu'une ou deux coupes de tubes, séparées par une très large bande de tissu fibreux dense.

Il y a donc de véritables fibromes péri-sudoripares, péri-sébacés, et, chose remarquable, disent P. Marie et Couvelaire, l'élément noble, le cul-de-sac sébacé, le tube sudoripare, gardent au milieu de la néoplasie qui les entoure leurs caractères histologiques normaux.

Ces blocs fibreux ne sont pas séparés du tissu environnant par une capsule limitante, mais la ligne de démarcation est nette.

A côté de ces blocs fibreux péri-glandulaires à limites nettes, il faut signaler une condensation diffuse du derme siégeant de préférence autour des poils et des glandes. Il s'agit très vraisemblablement d'un *fibrome diffus du derme*.

2° *Les tumeurs de forme nodulaire et encapsulée* sont sphériques ou ovoïdes. Rarement solitaires, elles sont dispersées par petits groupes et souvent juxtaposées à des vaisseaux. La capsule qui limite très nettement ces tumeurs est peu épaisse et formée de fibrilles conjonctives concentriquement tassées avec de nombreux éléments conjonctifs banaux. Dans les parties centrales du nodule, les éléments cellulaires sont un peu moins nombreux, mais on trouve du tissu conjonctif plus grossier et moins tassé que celui de la capsule.

Sur *la plupart des coupes de ces nodules on trouve des fibres nerveuses à myéline*. Ces fibres sont dissociées et séparées les unes des autres par du tissu conjonctif. Rarement on les voit réunies en pinceaux. Cette dissociation des fibres nerveuses est d'autant plus marquée que le nodule auquel on a affaire ou plus exactement que la surface de coupe du nodule est plus grande. Les fibres nerveuses se trouvent rarement au centre même des tumeurs.

Dans les gros nodules les capillaires sanguins sont en nombre assez considérable. Les vaisseaux cuta-

nés sont sclérosés au maximum au niveau de la tunique interne qui est en général très épaissie.

On trouvera plus loin le résultat de l'autopsie de notre malade (obs. I). Les coupes des tumeurs cutanées ont porté sur des nodules sous-cutanés encapsulés. Il ressort de notre examen que les fibromes contiennent dans leur épaisseur un grand nombre de glandes et que les rameaux nerveux que l'on trouve dans l'intérieur des nodosités ne semblent participer en rien à la formation fibromateuse. Ils sont simplement englobés dans la tumeur dont ils occupent les parties périphériques. D'autres fois les nerfs font totalement défaut du nodule cutané. Une autre particularité qui se dégage de notre examen est que le tissu conjonctif du fibrome sous-cutané peut se présenter par places sous la forme d'un tissu amorphe, hyalin comme myxœdémateux. Cet aspect n'a été observé jusqu'à présent que dans le névrome plexiforme. On voit par conséquent la grande parenté qui existe entre ce dernier et la neurofibromatose généralisée.

2° Neurofibromes tronculaires et ramulaires

Les neurofibromes sont uniques ou bien on en trouve toute une série le long du nerf. Dans ce cas ils peuvent être complètement isolés, répartis comme au hasard ou au contraire groupés à deux, réunis par un pédicule en forme d'*U*, ou disposés à la file, à la façon d'un chapelet.

Quelques-unes de ces tumeurs sont sessiles et forment ou un simple épaississement du cordon nerveux ou une petite tumeur collée contre le tronc nerveux. D'autres fois la tumeur est pourvue d'un pédicule plus ou moins long qui lui permet un certain degré de mobilité.

Leur volume atteint les dimensions d'une lentille, d'un pois, d'une amande.

Leur forme est arrondie ou allongée, leur surface est lisse et présente une couleur blanc nacré. Leur teinte est rougeâtre lorsqu'elles sont très vasculaires et gorgées de sang. On les voit tantôt opaques, tantôt translucides (Hanseman). Dans ce dernier cas leur structure histologique est analogue à celle des myxomes.

Leur coexistence est ferme, bien plus que celle des tumeurs cutanées.

A l'autopsie du malade Fl..., Pierre Marie constata que les troncs superficiels sous-cutanés, les rameaux secondaires musculaires, les fins ramuscules sous-

dermiques étaient presque tous le siège de nombreux petits renflements fusiformes blanchâtres, durs, dont le volume ne dépassait pas celui d'une lentille.

En prenant isolément un de ces petits troncs nerveux et en le soumettant à l'examen par la loupe, la dissociation et la coupe, cet auteur fit quelques remarques intéressantes : Ainsi sur le trajet de cette branche il a vu succéder sans interruption quatre nodules fusiformes, dont la longueur variait de 1 cent. à 1 cent. 1/2. De l'un de ces nodules partait un filet plus grêle portant lui aussi des renflements, mais de volume moindre. A la surface externe de ces petites tumeurs, dans le tissu cellulaire lâche, serpentait un fin rameau vasculaire.

Chacun de ces nodules examiné isolément n'est pas constitué par un bloc fibreux unique, mais par l'assemblage de plusieurs nodules secondaires de volume inégal et de forme irrégulièrement ovoïde, s'emboîtant, se moulant en quelque sorte les uns sur les autres. On peut suivre ainsi d'un nodule dans l'autre un filet secondaire avec ses renflements multiples et inégaux.

Siège des neurofibromes

Ceux-ci ont été signalés :

1° *A la tête :* domaine du trijumeau ;

2° *Au cou :* plexus cervical, pneumogastrique ;

3° *Au tronc :* nerfs intercostaux , plexus lombaire et sacré, nerfs obturateurs, sympathiques ;

4° *Au membre supérieur :* cubital, médian, radial, musculo-cutané ;

5° *Au membre inférieur :* crural, fémoro-cutané, sciatiques, poplités interne et externe, saphènes interne et externe, musculo-cutané, tibial antérieur et postérieur.

Examen histologique de ces tumeurs

Cet examen a été particulièrement approfondi par Marie et Couvelaire, dans la *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière.*

Ces auteurs ont fixé les nerfs dans le Müller durcis dans l'alcool, inclus dans la celloïdine colorés par le carmin, par la méthode de Weigert, par l'hématoxyline-éosine.

Ils ont constaté les faits suivants :

Les troncs nerveux en apparence normaux, ou les portions des troncs nerveux intermédiaires à deux neurofibromes ne sont pas toujours indemnes de lésions. En pratiquant des coupes longitudinales et transversales, il n'est pas rare de voir que quelques-uns de ces troncs présentent au niveau d'un ou plusieurs faisceaux de petits fibromes, qui n'auraient pas été reconnus sans l'examen histologique. Sur une même coupe transversale d'un tronc nerveux non déformé, on trouve à côté de faisceaux normaux des faisceaux frappés par la néoplasie.

La même chose se passe au niveau du nodule

fibromateux chez lequel, par contre, la lésion est macroscopiquement apparente. Les différents faisceaux du nerf sont réunis au niveau de ce nodule, mais chaque faisceau a réagi personnellement, indépendamment de ses voisins. Il en résulte que le nodule tronculaire est constitué de faisceaux nerveux normaux et de nodules fibromateux fasciculaires.

Ces nodules fasciculaires sont séparés les uns des autres et des fascicules normaux par un tissu conjonctif lâche qui ne semble pas modifié. Dans ce tissu courent des vaisseaux quelque peu sclérosés.

Le nodule a une capsule fibreuse qui a les caractères et l'épaisseur des gaines lamelleuses fasciculaires. Peut-être en certains points elle est légèrement épaissie. Elle est constituée par des belles fibrilles conjonctives concentriquement tassées, entre lesquelles sont interposés des éléments cellulaires conjonctifs banaux.

Le centre du nodule est constitué par des gros faisceaux conjonctifs très irrégulièrement agencés. Ils ne sont pas très étroitement tassés. Les éléments cellulaires conjonctifs sont en nombre variable suivant les points dans chaque nodule. En général ils sont plus nombreux à la périphérie qu'au centre. Ce tissu est sillonné de capillaires et de petits vaisseaux gorgés de sang.

Au sein de ce tissu, dans la presque totalité des coupes, on trouve des fibres nerveuses à myéline normales.

Leur disposition doit être étudiée sur des coupes transversales et longitudinales.

Sur une coupe longitudinale on peut étudier l'entrée du faisceau nerveux dans le nodule. Le faisceau normal reste d'abord compact et centré dans le mince cône terminal du nodule fusiforme, puis rapidement il se dissocie et oblique vers un secteur de la périphérie du nodule.

Sur d'autres coupes, le faisceau dissocié est représenté par quelques fibres allongées en plein centre du nodule longitudinalement coupé. La diversité de ces figures prouve que les fibres nerveuses ont dans leur traversée du fibrome un trajet assez tourmenté.

Sur une coupe transversale on trouve des fibres nerveuses avec leur gaine de myéline. Ces fibres ont leurs caractères histologiques normaux. Elles sont dissociées par la néoplasie fibromateuse et cheminent séparées les unes des autres par des intervalles plus ou moins considérables. Dans quelques petits nodules elles sont à peu près régulièrement disséminées, le plus souvent elles sont dispersées irrégulièrement, quoique dans l'ensemble elles restent groupées dans une partie du néoplasme, voisine de la périphérie.

« Ces descriptions, disent P. Marie et Couvelaire, s'appliquent à tous les nerfs que nous avons examinés, sauf au grand sympathique cervical, aux racines et ganglions rachidiens au sujet desquels nous n'avons pu saisir de modifications appréciables. »

L'autopsie de notre malade (obs. I) nous a permis d'examiner des neurofibromes des nerfs périphériques et craniens, des racines rachidiennes et de leurs ganglions. Le tissu fibromateux rappelle de tous points le tissu de sclérose. Ce processus envahit la gaine des nerfs et atteint un volume plus grand que ces derniers. Il finit par se substituer aux faisceaux nerveux. L'aspect de ce processus n'est pas celui d'une tumeur, contrairement à ce que nous avons constaté au derme et au tube digestif, où l'on a là l'aspect d'un fibrome, ici celui d'un fibromyome. Il ressort encore de notre examen que l'élément noble, le faisceau nerveux, se laisse par endroit complètement détruire.

3° Anatomie pathologique du névrome plexiforme

Il occupe les couches profondes du derme et le tissu cellulaire sous-cutané. Il se présente sous la forme d'un enchevêtrement de cordons tortueux et moniliformes anastomosés entre eux, avec sur leurs parcours et aux points d'anastomose des renflements plus ou moins volumineux. De cette masse partent des cordons de moins en moins rapprochés à mesure qu'ils s'en éloignent ; elle est d'autre part entourée par une gangue fibreuse d'une consistance très grande et d'une vascularité souvent excessive.

Dans le cas de Tietze il y avait un seul cordon volumineux, de calibre presque régulier, faisant de

multiples détours et auquel étaient annexées çà et là de petites nodosités.

Ces cordons sont secs, durs, élastiques, blancs, ou blanc jaunâtre, offrent à la vue l'apparence de macaroni mal cuit.

Pour bien étudier le névrome plexiforme il faut faire deux sortes de coupes : des coupes en masses intéressant les cordons et le tissu conjonctif qui les englobe et des coupes portant sur les cordons nerveux isolés. Sur les premières au milieu d'un tissu conjonctif mou riche en vaisseaux et d'une teinte rougeâtre, on voit une série de figures ovales ou circulaires qui sont le résultat de sections droites ou obliques des cordons. Ceux-ci sont formés par des troncs nerveux. Ils sont pleins, constitués par un tissu blanc compact, ne présentent aucune lumière à leur centre. Leur surface de section n'est pas plane, mais saillante au centre, comme si les couches externes de ces troncs se rétractaient après la section.

Pour l'étude des cordons nerveux, on trempe ceux-ci dans l'acide osmique afin de fixer les fibres dans leurs formes, et on les conserve dans le liquide Müller. Ensuite on colore à l'éosine et au carmin. Picqué, élève de Poncet, a décrit leur constitution de la façon suivante : « Ils apparaissent comme formés de trois zones : une zone externe; une zone moyenne et une zone centrale. La zone externe est formée par la gaine lamelleuse du nerf considérablement épaissie. On distingue nettement les diverses lamelles fibreuses qui la composent, emboîtées les unes dans les

autres et séparées l'une de l'autre par leurs espaces lympathiques. La zone moyenne est celle sur laquelle l'hypertrophie a surtout porté son action. Elle a trois ou quatre fois l'épaisseur de la précédente ; elle est constituée par un feutrage délicat de longues fibrilles qui s'anastomosent dans tous les sens et dans tous les plans ; dans les espaces en forme d'alvéoles qu'elles limitent on voit une substance amorphe au sein de laquelle sont de nombreuses cellules rondes. On a donc affaire à un tissu conjonctif encore embryonnaire et peu développé. Le feutrage de fibrilles dont nous venons de parler se tasse et se densifie un peu au voisinage de la troisième zone ou zone centrale. Celle-ci est constamment occupée par un faisceau nerveux très grêle composé de fibres amyéliniques ou de Remak et de fibres à myéline. Les fibres de Remak ont la forme de tiges rigides, de diamètre variable, finement situées en long, et teintées en bistre par l'acide osimique. De distance en distance elles présentent des renflements formés par des noyaux colorés en bleu foncé qui ne sont pas placés symétriquement. Quant aux fibres à myéline, beaucoup d'entre elles sont atrophiées, la myéline a disparu, les noyaux se sont multipliés et elles présentent les caractères de la dégénérescence wallérienne. On trouve en outre, au sein de la couche moyenne, de distance en distance, des fibres nerveuses réunies par petits groupes de deux à trois et disséminées au milieu du tissu conjonctif. Elles présentent les mêmes caractères que celles qui constituent le faisceau cen-

tral. Dans les nodosités qui siègent de distance en distance sur les troncs nerveux, Arnozan dit avoir vu des cellules nerveuses encapsulées une à une dans des petites loges conjonctives revêtues à leur face interne d'une couche endothéliale, ces nodosités ayant ainsi la structure de véritables ganglions nerveux ; c'est la seule observation dans laquelle ce fait se trouve signalé. »

Paviot a signalé entre la zone moyenne et la zone centrale un tissu myxoïde, absolument comparable au tissu dit muqueux que l'on trouve dans le cordon ombilical.

Ces formations conjonctives plus ou moins volumineuses et dont quelques-unes atteignent le volume d'un doigt, donnent en coupe *l'aspect en cocarde.* (Feindel). On y voit une zone externe de tissu conjonctif condensé, une zone moyenne de tissu conjonctif en réseau et une zone interne de tissu conjonctif formant un noyau légèrement condensé autour d'un faisceau très grêle de fibres dissociés.

En somme, il s'agit d'une fibromatose diffuse des nerfs avec destruction secondaire des fibres nerveuses. Cette fibromatose est associée à une fibromatose plus ou moins marquée du tissu cellulaire environnant les nerfs altérés. La tumeur siège primitivement dans le tissu cellulaire sous-cutané ; ellepeut y rester définitivement. D'autre fois elle envahit la peau et la profondeur des tissus sous-jacents.

Il est un point à signaler, que dans cette gangue

fibreuse on trouve intacts les vaisseaux, les glandes sudoripares et sébacées, les follicules pileux.

Delore et Bonne (1898) ont signalé un cas de névrome plexiforme typique qui, à l'examen histologique, présentait des caractères identiques et superposables à ceux des neurofibromes ordinaires. Nulle part ils n'ont rencontré dans leurs coupes le tissu conjonctif jeune. Au contraire, on voyait partout du tissu conjonctif qui était parvenu à l'état fibreux. Quant aux fibres nerveuses qui occupaient le centre de la néoformation conjonctive, les auteurs les ont trouvées normales.

4° Neurofibromatose du système nerveux central

Lorsqu'il se fait une localisation encéphalique de la neurofibromatose, celle-ci siège le plus souvent au niveau de la jonction de la protubérance et du cervelet (obs. de Raymond, d'Hébert et Koch, etc.). C'est la névroglie qui sert de point de départ au processus fibromateux.

Au niveau de la moelle les neurofibromes ont été rencontrés étagés sur toute la hauteur. Les ganglions spinaux, les racines rachidiennes, la queue du cheval ont été trouvés envahis (Roux de Saint-Etienne et nous-même). Les tumeurs peuvent être extra-médullaires.

Les fibromes sont constitués de fibres enroulés en tourbillons (Cestan).

D'après Raymond, le périnerf ou enveloppe lamelleuse externe est très peu touché, très peu épaissi ; par contre les gaines de l'endonerf qui séparent les tubes nerveux subissent une hypertrophie considérable et forment de nodules qui compriment les fibres nerveuses sans cependant détruire les cylindraxes. Ceci explique pourquoi il y a très peu de manifestations de névrites périphériques.

Dans la neurofibrosarcomatose, il s'agit du même processus. Il semble cependant que les travées fibreuses soient plus développées et que l'épaississement prédomine à la face intérieure du périnerf.

Courmont et Cade (*Lyon médical*, 1908) ont trouvé à l'examen microscopique suivant les points, soit l'aspect du sarcome fuso-cellulaire, soit celui du sarcome globo-cellulaire.

Raymond et Alquier dans *L'Encéphale* (juillet 1908), prétendent que l'aspect sarcomateux des tumeurs n'indique pas toujours une marche rapide. Ces auteurs ont signalé un cas ayant duré quatorze anset qui ne se manifestait cliniquement que par une paralysie faciale.

5° Tumeurs intestinales et stomacales

« Ces tumeurs, disent Marie et Couvelaire, ont les mêmes caractères de siège et de structure au niveau de l'intestin et de l'estomac. Ce sont des fibromes constitués par des fibres et des cellules conjonctives formant un nodule très dense. Ils sont parcourus

par de nombreux vaisseaux gorgés de sang. On ne trouve dans leur tissu ni fibres à myéline, ni éléments particuliers. Les nodules sont encapsulés, chaque tumeur peut-être constituée par un, deux, trois, quatre nodules juxtaposés. L'ensemble a toujours son siège en pleine couche musculaire. La tumeur fait saillie sous la muqueuse qu'elle soulève simplement. Cette muqueuse, aussi bien dans l'estomac que l'intestin, est normale. On note seulement un peu de sclérose vasculaire. Nous n'avons pu, sur aucune de nos coupes, rencontrer de petits fibromes développés au niveau des nerfs de la sous-muqueuse. »

Kriege a trouvé des nerfs dans sa tumeur linguale, Branca a vu, décrit et figuré des fibromes nettement développés sur les rameaux nerveux de l'intestin, mais en revanche Recklinghausen est beaucoup moins explicite dans ses constatations. Il n'a pas constaté d'une façon indiscutable l'origine de ces tumeurs intestinales, mais il fonde sa croyance en cette origine, sur le siège de ces tumeurs en pleine couche musculaire et sur l'existence dans ces noyaux fibreux de corps volumineux polygonaux à substance granuleuse, avec quelques gouttes de graisse, corps qu'il considère comme des « cellules ganglionnaires atrophiées du plexus myogastrique. »

P. Marie pense que ces tumeurs qui se développent dans la couche musculaire sont vraisemblablement des neurofibronnes.

P. Bourcy et Laignel-Lavastine, lors d'une autopsie qu'ils ont faite en 1905, trouvèrent de petites

tumeurs sur l'estomac. Elles siégeaient entre les fibres longitudinales et les fibres circulaires de l'estomac, c'est-à-dire au niveau du plexus d'Auerbach. Elles se composaient de fibres onduleuses avec des noyaux allongés, se coupant sous des angles divers et de fibres nerveuses.

A l'autopsie de notre malade (obs. I) nous avons trouvé des tumeurs le long de son tube digestif. Celles-ci occupaient la musculature de l'intestin et étaient constituées par un tissu *fibromyomateux*. On trouvera plus loin la relation de cet examen histolog i que, qui ne laisse aucun doute quant à l'existence de fibres musculaires lisses au niveau de ces tumeurs.

C. — Muscles

A l'autopsie du malade Fl... pratiquée par Marie et Couvelaire, les muscles ne semblaient présenter microscopiquement aucune altération. Les muscles n'étaient modifiés ni dans leur couleur ni dans leur consistance. Il existait cependant des altérations profondes de ces muscles, et d'abord on voyait une diminution de volume de tous les muscles qu'ils avaient examinés (demi-membraneux, pectoraux, biceps brachial, quadriceps crural). Microscopiquement, la lésion était constituée par une atrophie très marquée, diffuse et irrégulièrement distribuée des fibres musculaires. Dans un même faisceau musculaire on pouvait trouver une fibre normale à côté de fibres très dégénérées réduites à une petite masse informe atrophiée,

Le plus souvent les fibres atrophiées avaient gardé leur situation. Chez quelques-unes cependant, le protoplasma était granuleux. Entre les fibres atrophiées on voit un espace libre qui est comblé par un tissu vaguement fibrillaire mais le plus souvent amorphé et très peu coloré par l'éosine ou le carmin. Dans l'épaisseur de ce tissu, on voit des fins vaisseaux, quelques faisceaux nerveux et de nombreux noyaux. Il n'y a pas de graisse. Quelques-uns des nerfs extramusculaires sont le siège de petits fibromes. Ces lésions musculaires qui ont été décrites pour la première fois par P. Marie et Couvelaire expliquent en partie la faiblesse musculaire qui condamne le malade à une immobilité presque absolue.

D. — Pancréas. — Corps thyroïdes. Capsules surrénales

Les reins, examinés histologiquement, ne présentaient aucune lésion importante chez le malade de Marie et Couvelaire. C'est à peine si l'on trouvait une sclérose des vaisseaux.

Le goitre a été rencontré chez quelques malades.

Chauffard relata l'autopsie d'une neurofibromatose avec dégénérescence adénomateuse des capsules surrénales et du pancréas. Branca signala la congestion des capsules surrénales. Bourcy et Laignel-Lavastine l'adénome de ces capsules. Chez notre malade n° 1 les capsules surrénales étaient assez volumineuses avec des nombreux points jaunes d'hyperplasie épithéliale.

E. — Système osseux

Les singulières déformations du squelette signalées par différents auteurs ainsi que par nous-même sont relativement rares, et trouvent leur explication dans les modifications de structure du système osseux.

On a constaté une grande mollesse, de la friabilité et une légèreté notable des os malades. D'où la bizarrerie de ces déformations qu'on ne peut classer dans aucun cadre connu. « Il semblait, dit P. Marie, à l'occasion de l'autopsie de son malade Fl..., que par des lentes et douces pressions on aurait pu modeler à sa guise ce bizarre thorax. » Cette mollesse est attribuable à des lésions *d'ostéomalacie localisée.*

Hoisnard, dans sa thèse de Paris (1898), signale dans le compte rendu de l'autopsie qu'il a pratiquée à Rennes des modifications intéressantes du tissu osseux. Elles portaient seulement sur le crâne, la clavicule et les côtes. Ces os étaient « d'une friabilité extraordinaire, le scalpel tout seul les divise. Si l'on presse avec les doigts l'extrémité des côtes sectionnées des nombreuses et larges aréoles du tissu spongieux sort une abondante bouillie rouge ».

F. — Tissu conjonctif musculaire lisse et élastique

Ces tissus subissent un affaiblissement considérable ; de là s'expliquent les hernies par les différents

anneaux de l'organisme, qui deviennent trop lâches pour résister à la poussée du contenu abdominal. Dans une observation de Klippel et Maillard (1906) il existait un abaissement très marqué des deux testicules et des bourses ainsi que du foie. Sur le même malade on notait de l'emphysème pulmonaire et une hernie pulmonaire au niveau du dôme pleural droit. Les varicocèles, les varices, les hémorroïdes, qui s'observent chez quelques-uns de ces malades, s'expliquent de la même façon. Un de nos malades portait des hernies inguinales doubles et était atteint en même temps d'emphysème pulmonaire.

X. — HISTOGENÈSE DES TUMEURS

Cette histogenèse a donné lieu à des controverses qui n'ont pas encore vu leur fin.

Recklinghausen qui a décrit le premier les fibromes des nerfs, pense que ces tumeur sont pour point de départ la gaine lamelleuse des nerfs. Il prétend encore que les fibromes de la peau sont également des fibromes développés aux dépens des gaines des nerfs cutanés. Si l'on ne rencontre pas constamment à l'examen microscopique des fibres nerveuses c'est que l'élément nerveux a disparu d'une façon plus ou moins complète, étouffé qu'il a été par le processus fibromateux ; ou bien c'est que le fibrome s'est déplacé, s'est éloigné de l'organe sur lequel il a pris souche et il a émigré vers la peau.

Lahmann admet d'autre part une origine variée de ces tumeurs. Après avoir pratiqué plusieurs examens hisologiques, il a constaté que plusieurs de ces tumeurs ont leur point de départ dans les gaines conjonctives des vaisseaux, des glandes sébacées et sudoripares ; dans d'autres cas. il a trouvé que les fibromes siégeaient manifestement sur les gaines des ramifications nerveuses sous-cutanées. Aussi il distingue plusieurs catégories de fibromes. Ceux qui

proviennent : 1° des gaines des nerfs ; 2° des gaines des vaisseaux ; 3° des gaines conjonctives des glandes pilo sébacées et sudoripares ; 5° il admet enfin des fibromes de provenance mixte.

Philipson accepte l'opinion de Lahmann. P. Marie en 1895 ne se croyait pas autorisé d'affirmer, d'une manière absolue, que les fibromes examinés par lui émanaient des gaines comjonctives, vasculaires ou glandulaires, et cela malgré l'absence ou la rareté des nerfs dans ces tumeurs et la non constatation des rapports manifestés entre les fibromes et les gaines nerveuses.

Darier arrive aux mêmes conclusions. P. Marie, dans la *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière* (1900) croit qu'à côté de la neurofibromatose il y a une fibromatose cutanée qui semble s'être développée en dehors des rameaux nerveux dans le tissu périglandulaire (glandes sébacées et sudoripares).

Finotti a montré que les neurofibromes résultent de la prolifération du tissu conjonctif des nerfs et qu'il y avait lieu de distinguer d'après leur structure, les fibromes qui se développent aux dépens des diverses parties de la gaine du nerf. Quand la tumeur provient de l'endonèvre elle est formée d'un tissu conjonctif riche en cellules. Quand elle a le périnèvre pour origine elle est constituée d'un tissu conjonctif riche en cellules. Enfin, quand le point de son départ est dans l'épinèvre, le tissu de la tumeur est formé de fibres conjonctives denses. Dans ce dernier cas la tumeur peut avoir une consistance très dure.

Bourcy et Laignel-Lavastine ont constaté à la suite de leur autopsie de 1907 que les fibromes cutanés sont centrés par les éléments ectodermiques de leur autopsie de 1907 que les fibromes cutanés sont centrés par les éléments ectodermiques (follicules pileux, glandes cutanées), absolument comme les neurofibromes sont centrés par les éléments nerveux. D'après eux il s'agit toujours d'une fibromatose évoluant autour d'organes ectodermiques (périectodermofibromatose).

XI. — PATHOGÉNIE

I. — Théorie infectieuse

C'est la théorie la plus satisfaisante à l'esprit, mais on manque de preuves certaines pour l'admettre définitivement. On n'en a que des présomptions.

Lorsque Recklinghausen démontra le siège des fibromes le long des ramifications nerveuses, il n'a pu s'empêcher de constater la ressemblance qui existe entre la neurofibromatose et la lèpre. Et comme cette dernière est due au bacille de Hansen, il fut amené à se demander si la neurofibromatose n'est pas le résultat d'un agent injectieux.

En effet, l'évolution de la lèpre présente plus d'un point qui rappelle celle de la neurofibromatose. Comme dans cette dernière affection, on constate parfois l'hérédité (dans le tiers des cas d'après Dieulafoy), l'apparition tardive son incubation a duré dans un cas (Hallopeau), de trente-deux ans, le début par un symptôme isolé (tache unique dans un cas de Wurtz et Mariano). On voit de plus dans la lèpre des taches de pigmentation qui sont jaunes, brunâtres, rose pâle, violacées, cuivrées, des troubles de

la sensibilité, consistant en hyperesthésie et hypoesthésie, de l'apathie, de la paresse, un certain degré de troubles psychiques (mémoire courte, etc.), des nodules plus ou moins consistants et saillants, aussi bien sur les téguments que sur les muqueuses, enfin des nodosités le long des nerfs. L'évolution se fait par poussées entrecoupées de périodes d'accalmies plus ou moins longues et la mort survient dans la cachexie ou par tuberculose pulmonaire. Cette ressemblance ont conduit Zambaco et Netter à rechercher, avec insuccès d'ailleurs, le bacille de Hansen dans la neurofibromatose,

Il n'est pas sans intérêt de citer les expériences de Bockart qui, en 1883, chez un neurofibromateux, inocula l'agent de l'érysipèle dans l'épaisseur d'un fibrome cutané. Il en résulta un développement éléphantiasique de ce fibrome.

Il est juste néanmoins de citer que plusieurs auteurs, entre autres Philipson, recherchèrent sans résultat la présence d'un microbe dans l'épaisseur des fibromes cutanés. Cet auteur employa la méthode de Gram dans ses recherches.

Simon et Spillmann ont pratiqué l'inoculation d'une tumeur jeune sous la peau d'un cobaye ; le résultat fut négatif. D'autre part ils n'observèrent aucun élément anormal en pratiquant un frottis. L'ensemencement de particules de la tumeur donna des cultures de colibacille, à la présence desquelles les auteurs n'accordent aucune importance.

D'après Poncet et ses élèves la maladie de Reckling-

hausen relève vraisemblablement d'une tuberculose congénitale ou acquise. C'est aussi l'opinion de Pic qui croit à une dystrophie polyglandulaire (surrénales, corps thyroïde, glande pituitaire) d'origine hérédo-tuberculeuse.

Raymond pense qu'il s'agit peut-être de manifestations hérédo-syphilitiques.

II. — Théorie toxique

Quelques auteurs se sont demandé si des produits toxiques, tels que l'arsénic ou les toxines de la rougeole, scarlatine, rhumatisme, fièvre typhoïde, ne pourraient pas engendrer la maladie.

En effet, on a noté plusieurs observations où l'affection faisait immédiatement suite aux causes précitées.

III. — Théorie de l'insuffisance des glandes à sécrétion interne

On ne peut s'empêcher de penser à la possibilité d'un trouble survenant à la fonction des glandes à sécrétion interne, de la capsule surrénale en particulier.

Dans la symptomatologie de la neurofibromatose il existe plusieurs phénomènes communs avec la maladie d'Addison. On observe souvent de la pig-

mentation diffuse sur la surface cutanée et parfois comme dans notre observation I une grande tache sur la muqueuse buccale ; on note de même de l'asthénie, des troubles digestifs, des douleurs abdominales et de la cachexie ultime, si ce n'est la mort par la tuberculose pulmonaire.

De même l'analyse des symptômes de la maladie fait penser au myxœdème : troubles psychiques, etc.

Laughans a signalé des lésions des nerfs périphériques à la suite de la thyroïdectomie. A cela il est bon de rapprocher l'autopsie de la malade de Heczel, où l'on découvrit deux nodules dans le lobe droit du corps thyroïde.

Chauffard en 1896 présenta un malade neurofibromateux porteur de quelques signes de la maladie d'Addison : dépression progressive et complète des forces, troubles digestifs, teinte bistrée des téguments. Cependant les muqueuses étaient respectées, ainsi que les organes génitaux. L'autopsie de ce malade démontra l'existence d'une dégénérescence adénomateuse des capsules surrénales et du pancréas. L'auteur se demande s'il n'y pas de rapports entre la maladie et la lésion des capsules surrénales.

Branca trouva la même année de la congestion des capsules surrénales dans un cas qui semblait rentrer dans le cadre de la dermofibromatose pigmentaire.

Bernard en 1897, chez un neurofibromateux notoire est frappé de l'existence de quelques signes de la

maladie bronzée, « la peau du pénis et du scrotum présentait des taches noires de pigmentation exagérée, analogues à celles de la maladie d'Addison ».

Revilliot dans sa thèse (Genève, 1900) cite une observation de neurofibromatose bien intéressante. Le malade souffrait d'une grande asthénie et ses téguments avaient sur toute leur surface une teinte sombre et fumée. Sous l'influence de l'opothérapie surrénale (ingestion d'un gramme par jour de substance surrénale desséchée) cette teinte disparut et les forces du malade revinrent. La pigmentation en taches persista néanmoins.

Pic et Rebattu ont présenté à la Société médicale des Hôpitaux de Lyon un malade atteint de neurofibromatose avec syndrome addisonien ; l'opothérapie surrénale l'avait sensiblement amélioré.

Meige et Feindel ont signalé la neurofibromatose associée avec l'insuffisance thyroïdienne et ovarienne (Congrès de Bruxelles, 1903). Piollet apporte une observation d'association avec l'insuffisance pituitaire (facies acromégalique, mains et pieds énormes).

Bourcy et Laignel-Lavastine publièrent en 1905 l'autopsie d'un neurofibromateux dont le *corps thyroïde* était le siège d'un goitre fibreux typique et d'une infiltration sanguine prédominant dans les travées conjonctives. *Les capsules surrénales* avaient leur capsule fibreuse très épaissie contenant des vaisseaux et quelques nerfs entourés de tissu scléreux. Les artères avaient une hypertrophie considérable de leur endartère. La substance corticale contenait un

pigment très abondant dans sa partie réticulée et en un point une *formation adénomateuse* arrondie avec des acini assez larges et entourée de tissu conjonctif.

Oddo de Marseille communique, la même année, à la Société de médecine de Paris, deux observations qui enregistraient, à côté d'autres signes de la neurofibromatose, des taches sur les muqueuses. Ces taches étaient les seuls signes d'addisonisme que présentaient les malades.

Notre malade est bien plus typique au point de vue de l'aspect addisonien que peut parfois présenter le malade. Il a de la mélanodermie diffuse, une grande tache sur la muqueuse de la face interne de la joue et présenta pendant une grande période de temps des troubles digestifs et des douleurs lombo-abdominales. Cette observation démontre la certaine parenté qu'affecte parfois la neurofibromatose avec la maladie d'Addison. Mais s'agit-il simplement d'une localisation des neurofibromes au niveau des glandes surrénales ? ou bien les choses se passent-elles autrement ? La première supposition est plus probable si l'on tient compte de l'observation de Chauffard et Ramond. Les glandes surrénales ou bien les filets sympathiques qui y aboutissent se laissent envahir pas le processus fibromateux ; elles traduisent leur souffrance par des signes qui sont ceux de l'insuffisance surrénale. Ces signes ne se présentent d'ailleurs que d'une façon incomplète, indiquant une participation légère de cette glande à sécrétion

interne. C'est pour cette raison d'ailleurs que malgré l'atteinte des capsules surrénales l'état général du malade continue pendant très longtemps à être satisfaisant.

D'après les travaux d'Alyais et Arnaud, il existe un rapport étroit entre les troubles pigmentaires et les altérations nerveuses de la portion corticale des capsules surrénales. D'autre part, on reconnaît aujourd'hui que les lésions de la capsule surrénale donnent lieu à l'asthénie, aux troubles digestifs, au marasme, etc.

IV. — Théorie ectodermique

Feindel en 1897, dans sa thèse inspirée par Brissaud, soutint que la maladie n'est qu'une manifestation tératologique d'origine ectodermique et que, suivant en cela l'opinion de Recklinghausen, les fibromes se développent toujours aux dépens des gaines conjonctives des nerfs. Et, comme le pense aussi Rakhmaninoff, il ajoute que les organes qui entrent dans la constitution normale du derme ne sont dans la tumeur qu'à titre accessoire : les vaisseaux, les glandes sébacées et sudoripares se sont laissé passivement englober par le fibrome.

« Il nous semble, dit-il, qu'une lésion ou une malformation primitive des éléments d'une des grandes divisions du système nerveux ne peut expliquer les

accidents de la neurofibromatose généralisée ; que même une malformation atteignant les éléments de tout le système nerveux, ne rendrait pas compte suffisamment de tous les symptômes. Les modifications de l'épiderme doivent entrer en ligne de compte et celles-ci, au moins en ce qui concerne la pigmentation punctiforme, sont vraisemblablement indépendantes du système nerveux. Mais épiderme et système nerveux sont un même système dans les premières périodes de la vie embryonnaire ; à ce moment ils sont « ectodermes ». S'il est vrai que la neurofibromatose généralisée est congénitale, on peut bien penser qu'à une époque très reculée il a pu y avoir malformation de certaines cellules ectodermiques disséminées sur le corps de l'embryon... Lorsque l'être a acquis ses caractères définitifs, axe cérébro-spinal, ganglions et épiderme contiennent des éléments malformés... La malformation primitive des cellules ectodermiques peut bien n'être qu'une sorte de fragilité particulière faisant que les éléments qui dérivent d'elles sont en équilibre instable entre la forme normale et l'état maladif. A l'occasion tous les éléments fragiles, ceux du système nerveux, ou une partie d'entre eux seulement, pourront verser du côté pathologique. »

Continuant l'exposé de sa manière de voir, il prétend que si le processus fibromateux est parfois constaté autour des glandes et des vaisseaux, c'est que la fibromatose s'est développée aux dépens des plexus nerveux péri-vasculaires et péri-glandu-

laires. Ces réseaux nerveux sont, comme l'on sait, de provenance ectodermique. Dans la fibromatose diffuse sous-épidermique le conducteur nerveux est encore le véritable point de départ de la formation fibreuse. Et il poursuit : « Si ce conducteur n'a plus de gaine, s'il est réduit à une fibre sans myéline ou à une division de cette fibre, il n'en fera pas moins proliférer la fibre ou la cellule conjonctive la plus directement en contact avec lui. »

L'auteur pense encore que la lésion des téguments se répercute sur la lésion nerveuse et inversement.

« Mais, ajoute-t-il, pourquoi y a-t-il production des tératomes le long des conducteurs qui unissent l'un à l'autre les deux parties de l'ectoderme. » Il répond que le tissu conjonctif ne peut à lui tout seul entrer en prolifération. Il ne le fait que lorsque les éléments nobles de l'organe qu'il enveloppe s'altèrent. Il continue le développement de sa façon de voir en disant : « Dans la neurofibromatose généralisée, que voyons-nous ? D'un côté un système nerveux altéré, de l'autre un épiderme altéré, et pour les relier des conducteurs malformés... la conduction nerveuse se fait mal... du trouble de la fonction et de l'imperfection de l'élément parenchymateux du nerf, résulte immédiatement la prolifération du tissu conjonctif interstitiel au point du nerf, où celui-ci est le plus faible ». Et il continue : « Ce ne sera pas sur un tronc nerveux où les nerfs en nombre se prêtent mutuellement assistance ; ce ne sera

pas tout à fait aux extrémités où la multiplicité des terminaisons rend également cette assistance possible, ce sera dans l'épaisseur même de la peau, où les filets nerveux sont réduits à peu de fibres. Le tissu du tératome ne peut pas être du tissu conjonctif normal ; un tissu conjonctif normal n'existe qu'à la condition de recevoir une innervation normale. Ce ne sera pas non plus en général un tissu conjonctif embryonnaire, car la formation d'un sarcome demande la présence d'une cause irritative. Ce ne sera pas un tissu très différencié, comme les anneaux rétractiles de la cirrhose de Laënnec, car la fibre nerveuse, quoique insuffisante, n'est pas dépourvue de toute vitalité. Le tissu conjonctif du tératome sera un tissu conjonctif à éléments peu différenciés, composé de fibres connectives et de cellules, en un mot de fibrome mou. Le point du nerf où se formera le fibrome pourra être déterminé par une cause quelconque venant affaiblir encore en ce point le nerf malformé. Ainsi, pourra agir un choc par exemple. Mais dans la maladie qui nous occupe le fibrome reste mou, le tissu conjonctif ne va pas jusqu'à prendre sa forme dense et rétractile ; cela tient à ce que les fibres nerveuses quoique malformées, ne sont pas tout à fait dépourvues de vitalité ; le fibrome ne va pas indéfiniment en augmentant de volume, parce qu'en s'accroissant il englobe des nerfs sains, lesquels probablement réagissent sur lui et mettent un frein à son accroissement. On objectera que dans un nerf qui dégénère il ne se forme

pas de fibrome. Cependant qu'est-ce que le cordon dur qui remplace le bout périphérique du nerf coupé? sinon une sorte de fibrome à forme déterminée par celle du nerf aujourd'hui dégénéré ; ensuite il se produit des fibromes à l'extrémité du bout central des nerfs d'un membre amputé. Les nerfs d'un membre amputé ne sont pas tout à fait sains ; on peut prétendre qu'il y a une perte d'influx nerveux à leur extrémité, que c'est là une cause dans la production du fibrome du moignon. Il y a peut être quelque chose d'analogue dans la formation d'un fibrome cutané, dans la neurofibromatose généralisée. »

V. — Théorie mésodermique

Nous avons dit que Lahmann a examiné les tumeurs des neurofibromateux et trouvé dans quelques cas les gaines conjonctives des vaisseaux, des glandes sébacées et sudoripares comme point de départ de de l'hyperplasie conjonctive ; dans d'autres cas il constata un fibrome siégeant manifestement sur les gaines des ramifications nerveuses sous-cutanées. Il est amené à invoquer une diathèse fibreuse et distingue plusieurs catégories de fibromes suivant qu'ils proviennent des gaines conjonctives des nerfs, des gaines des vaisseaux, des gaines des glandes sébacées et sudoripares. Il admet encore une provenance mixte, une tumeur fibreuse pouvant évoluer aux

dépens des gaines conjonctives de plusieurs de ces organes à la fois.

Hausemann, Finotti, Landowski ont suivi cet auteur dans cette voie.

Oriot dans sa thèse inaugurale (1897) réfute par des arguments serrés l'opinion de Feindel. En effet, on n'est pas en droit, devant un nerf dont les fibres ont un aspect normal, de dire que la fonction de ces nerfs est altérée et que cette altération produit la neurofibromatose. Nous ne pouvons pas assimiler le tissu cicatriciel du bout périphique d'un nerf sectionné à un tissu néoplasique qui a comme caractère d'accroître. Il est un fait bien connu que le tissu conjonctif des fibromes ne se présente pas sous l'aspect immuable que lui assigne Feindel et qu'il a pour grand caractère la variabilité. On a vu la neurofibromatose se développer ailleurs qu'à la peau (estomac, amygdale, intestin) et sur des nerfs qui n'étaient pas réduits à peu de fibres comme le sympathique (Hausemann, Czerny), le plexus solaire (Robin).

Oriot arrive à conclure à l'origine conjonctive des neurofibromes et à invoquer une diathèse fibreuse. La théorie mésodermique tend ainsi à se substituer à la théorie ectodermique.

Raymond, dans une leçon faite en 1903, considère la neurofibromatose ainsi que la neurosarcomatose comme étant d'origine mésodermique. Il cite les travaux de Vignal d'après lesquels le cylindraxe seul se développe aux dépens du tissu ectodermique, tandis

que les différentes gaines du nerf, y compris celles de Schwann, sont issues du tissu conjonctif mésodermique.

Gaucher et Sarazanas (thèse de 1905) proclament également l'origine mésodermique de la maladie et estiment que la fibromatose cutanée généralisée n'est que l'expression d'une manière d'être, d'une manière particulière de réagir que possèdent certains individus ; en un mot elle serait le résultat d'une diathèse fibreuse. Ils dénomment la maladie *fibromatose généralisée*. Sarazanas cite pour justifier cette appellation le cas de Demarquay : une dame brise sous elle un vase de porcelaine et se coupe la grande lèvre, un fibrome de la lèvre se produisit peu après. Peut-on nier, dit-il, une diathèse fibreuse ? Evidemment non, il y a des gens qui font de la fibromatose plus facilement que d'autres, exactement comme il existe une catégorie d'individus qui fait plus facilement des lésions hépatiques (cholémie) que d'autres personnes. Dans ce dernier cas la section de la grande lèvre a été la cause occasionnelle. Mais a-t-elle été la raison déterminante, la cause intime de l'apparition du fibrome ? Voilà la question. Jusqu'au jour où on n'aura pas résolu cette question, la pathogénie de la maladie sera dans l'obscurité. Nous croyons d'autre part que Sarazanas a trop étendu les limites de l'affection et qu'il ne doit pas comprendre dans la maladie de Recklinghausen tout ce qui est production fibromateuse. Nous admettons, pour notre compte, l'existence d'un processus fibreux chez ces malades, mais nous esti-

mons que celui-ci a fait son apparition sous l'action d'une raison déterminée, d'un agent infectieux ou toxique, ou d'une autre nature qui, pour le moment, nous échappe.

Mais il n'y a pas que du tissu fibreux dans les tumeurs de ces malades. L'autopsie de notre malade (obs. II) permit de révéler l'existence de fibres musculaires lisses au niveau des tumeurs de son tube digestif. Cette constatation nous invite de croire que tous les éléments du mésoderme sont en souffrance. Il y a aussi bien hyperplasie du tissu conjonctif que du tissu musculaire lisse. C'est ce qui se passe exactement dans les fibromyomes utérins où à côté des fibres conjonctives on voit une multitude de fibres musculaires lisses. Ainsi dans la maladie de Recklinghausen tous les tissus du mésoderme : vasculaires, tissu conjonctif et musculaire lisse se mettent à proliférer. Il ne s'agit donc pas seulement d'une fibromatose généralisée mais d'une *mésodermose*, s'il nous était permis de qualifier ainsi la maladie.

XII. — TRAITEMENT

La conduite à tenir lorsqu'on est en présence d'une des formes de la neurofibromatose généralisée est d'ordre médical ou chirurgical.

On doit avoir recours d'une façon générale aux toniques. Lorsqu'il existe des signes évidents d'addisonisme, il est indiqué d'administrer au malade de la substance surrénale desséchée. Revilliot, avec 50 centigrammes à 1 gramme de cette substance, obtint des résultats remarquables et fit retrocéder les signes d'insuffisance surrénale.

L'opothérapie thyroïdienne ou pituitaire sera également essayée, selon qu'il s'agit d'une association d'insuffisance thyroïdienne (myxœdème) ou pituitaire (acromégalie).

On a souvent recours à l'intervention sanglante pour l'ablation de tumeurs gênantes ou disgracieuses ; c'est ainsi que l'on enlève souvent les molluscum de la face, les tumeurs majeures et surtout les névromes plexiformes.

L'exerèse doit être complète et faite sous l'abri d'une asepsie et antisepsie rigoureuses. On a rapporté plusieurs mésaventures septiques, surtout avant l'ère antiseptique.

L'ablation des tumeurs volumineuses peut être rendue difficile, vu la masse énorme qu'elles représentent, leur coriacité et la béance des gros vaisseaux qu'elles contiennent.

La récidive de ces tumeurs a été assez souvent signalée. On a même assisté après l'opération à une dissémination de tumeurs qui revêtaient une allure maligne.

Nordmann et Viannay ont eu recours à l'ablation d'un neurofibrome volumineux du crural, qui occasionnait au malade de très fortes douleurs.

Fenton, chez un malade porteur d'environ 300 tumeurs cutanées, fit tous les trois jours et pendant une période de trois semaines des injections hypodermiques de fibrolysine. Dès la première, on remarquait un ramollissement notable des tumeurs qui se sont dans la suite vidées et transformées en de petits sacs vides.

Si on est en face d'une localisation cérébrale de la maladie, il y a indication de pratiquer la trépanation qui décomprime le cerveau et diminue les troubles fonctionnels (céphalée, surdité, cécité, etc.).

Les nævi pigmentaires et pilaires sont justiciables de l'électrolyse négative ou de la cautérisation lorsqu'ils n'atteignent pas de grandes dimensions.

XIII. — OBSERVATIONS

OBSERVATION I (Personnelle)

(Recueillie à l'hospice de Brévannes.)

L..., journalier, soixante-dix ans, entre à l'hospice de Brévannes le 4 février 1907.

Antécédents héréditaires. — On ne trouve rien de particulier à signaler. Père et mère morts de sénilité. Ils n ont présenté durant leur vie rien qui puisse rappeler la neurofibromatose.

Antécédents personnels. — Le malade est fils unique. Il est né à terme ; depuis son extrême enfance il s'est toujours vu portant sur ses téguments des taches pigmentaires et des molluscum.

Les dimensions de ces derniers auraient seulement augmenté depuis son adolescence.

Depuis dix ans il a souvent des bronchites.

Il n'y a pas eu d'enfants.

Etat actuel. — *Taches pigmentaires* — Elles sont de deux sortes. Les unes, petites, ont la forme de petits grains ayant chacun les dimensions d'une tête d'épingle. Cette pigmentation punctiforme est surtout marquée au niveau du tronc, du cou et de la racine des membres. Elle est de couleur jaune sale. Les autres taches sont plus développées, elles sont de la gran-

deur d'une lentille à celles d'une pièce de cinq francs. Les plus grandes se voient sur l'abdomen et la face interne du bras droit. On en voit une multitude de taille plus petite, recouvrant sans aucune symétrie le dos, le thorax, l'abdomen et le cou. Sur les membres elles sont plus espacées.

Leur teinte est brunâtre et leurs contours irréguliers.

Les muqueuses conjonctivale, buccale et balano-préputiale sont indemnes de pigmentation.

Sur la face interne du bras gauche on voit deux *taches de vitiligo* superposées verticalement, de configuration irrégulière et atteignant chacune les dimensions de la paume de la main. Le bras droit sur sa face externe est aussi le siège de trois petites plaques de vitiligo.

On compte une dizaine de nævi vasculaires disséminés un peu partout, mais prédominant au niveau du tronc.

Tumeurs cutanées. — Elles sont assez nombreuses, dépassant la centaine. Elles prédominent sur le tronc, mais on les trouve sur le cou et la racine des membres. Sur le cuir chevelu, la face, les jambes et les pieds elles sont très discrètes. La paume des mains et la plante des pieds en sont exemptes.

On les voit confluentes au niveau de l'hypogastre.

Le plus gros de ces molluscum atteint les dimensions d'une noisette et s'observe au niveau de l'arcade crurale gauche ; il est sessile, de consistance élastique plutôt molle que dure, occupant le derme. Les autres sont plus petits et ont, suivant les endroits, la grosseur d'un grain de raisin, d'un petit pois ou d'un grain de chènevis. Partout leur consistance est plutôt molle, sauf au-devant du sternum, où elle est dure.

Tumeurs le long des nerfs superficiels. — Elles font complètement défaut à l'examen clinique. La face antéro-interne

des avant-bras, les espaces intercostaux, la face antéro-interne de la cuisse, les parties latérales du cou, les jambes ont été tour à tour soigneusement palpés.

Nulle part on ne percevait de nodules sur le trajet des nerfs. Cependant, comme nous allons le voir plus loin, l'*autopsie* nous démontra l'existence de véritables chapelets le long des espaces intercostaux et du nerf médian.

Troubles de la sensibilité. — C'est à peine si le malade se plaignait de quelques douleurs inconstantes au niveau des membres et du tronc. L'examen objectif ne décèle aucun trouble de la sensibilité.

Motilité. — Le malade se lève et se promène, mais il se fatigue facilement. Il trouve un véritable plaisir à rester le plus longtemps dans son lit.

Son *intelligence* est bonne. Du côté des viscères, aucun trouble important, si ce n'est un degré assez avancé d'emphysème. Les urines ne présentaient ni sucre ni albumine, leur quantité était normale et l'examen microscopique ne révéla rien de particulier.

Le sang examiné ne contenait ni leucocytose ni éosinophilie.

L'état général était relativement assez bon. Le malade était un peu amaigri, le squelette en parfait état.

20 août 1908. — Le malade succombe à la suite d'un ictus apoplectique, au cours duquel il présenta une hémiplégie gauche avec paralysie faciale, ophtalmoplégie externe gauche, déviation conjuguée de la tête et des yeux, respiration du type Cheyne-Stockes, incontinence des matières et des urines, température élevée, 39 degrés.

Autopsie

Les organes sont enlevés de la cage thoraco-abdominale et étalés sur la table.

1° Examen de ces organes par la face postérieure

Les veines azygos, le canal thoracique, les veines iliaques et la veine cave inférieure ne présentaient rien d'anormal.

Les artères iliaques et aorte abdominale étaient le siège d'un athérome extrêmement marqué. L'aorte thoracique était relativement peu malade. La veine porte était saine.

La capsule surrénale gauche était assez volumineuse avec nombreux points jaunes d'hyperplasie épithéliale. La capsule surrénale droite présentait le même aspect.

Les uretères étaient normaux. Le rein gauche pesait 150 grammes. Il était congestionné mais non atrophié. Décortication normale. Rein droit pesait 130 grammes. Même aspect que le gauche ; il existait cependant moins de congestion.

Langue, bouche normales.

Le larynx était calcifié et fortement congestionné.

L'œsophage présentait d'assez nombreuses plaquettes leucoplasiques.

Le pneumogastrique gauche avait un aspect moniliforme. Le pneumogastrique droit adhérait aux ganglions lymphatiques et présentait des nombreux nodules dans sa région cervicale et thoracique. Sur

le récurrent gauche s'échelonnaient nettement des nodules. Chacun de ces nerfs avec ses nodosités avait l'aspect d'un chapelet.

La trachée et les bronches étaient congestionnées au niveau de leur muqueuse.

2° Examen des organes par la face antérieure

Les vaisseaux du cou sont normaux.

Le corps thyroïde a un volume assez grand.

Le phrénique gauche est le siège d'un nodule à sa partie inférieure.

La crosse aortique est normale.

Le cœur pèse 580 grammes, assez volumineux, mou. Le ventricule gauche présente une musculature un peu molle, jaunâtre. Au niveau de l'orifice aortique les valvules sigmoïdes sont légèrement indurées. A l'orifice mitral les valvules sont souples, normales.

Le trou de Botal oblitéré. Le cœur droit est sans particularité appréciable.

Le poumon droit n'est le siège d'aucune cicatrice tuberculeuse. Congestion au sommet. Muco-pus dans les bronches du lobe inférieur.

Le poumon gauche présente de la symphyse pleurale diaphragmatique.

Voies biliaires. — La vésicule est épaissie ; elle renferme des calculs composés de cholestérine au centre, de pigments biliaires à la périphérie. Le canal cholédoque est intact.

Le foie pèse 1440 grammes. Congestionné ; pas de cirrhose.

La rate est volumineuse, pesant 260 grammes. Elle est scléreuse et sa surface ratatinée.

Pancréas, estomac, rien à signaler.

Sur la face péritonéale de l'intestin grêle, en de nombreux points on trouve de petites saillies, de volume variant d'une petite lentille à une noisette, sous-péritonéales, bleutées. Il s'agit de petits nodules, nettement intra-pariétaux, parfaitement recouverts par la muqueuse. Ils proéminent tous du côté du péritoine et ne font qu'une saillie insignifiante du côté de la muqueuse. Leur forme est hémisphérique pour les plus petites, plus irrégulière pour les grosses. Leur couleur est blanc grisâtre, homogène, leur consistance est assez ferme.

La vessie est assez volumineuse et est pourvue de colonnes et de cellules.

La prostate est légèrement hypertrophiée.

Centres nerveux. — On voit des traces de méningite chronique de la convexité, sur les deux hémisphères. La protubérance et le bulbe n'ont rien de particulier à signaler. Le cervelet non plus. Le cerveau gauche est le siège d'une dilatation ventriculaire notable. Il contient beaucoup de liquide céphalo-rachidien ; il existe de nombreux foyers lacunaires de ramollissement, dans les noyaux lenticulaires. Ses circonvolutions n'ont rien de particulier. Le cerveau droit est également très dilaté. On y voit une petite hémorragie récente. A la partie antérieure de la capsule interne, foyer de ramollissement. Rien dans la corticalité.

Quelques-uns *des nerfs périphériques* sont envahis par le processus fibromateux : ce sont les nerfs intercostaux, le nerf médian droit, les nerfs du plexus lombaire, surtout le fémoro-cutané gauche, où l'on voit la disposition en chapelet de ces tumeurs. Celles-ci sont le plus souvent ovalaires, dures, de quelques millimètres à 2 centimètres de long.

Moelle. — Certaines racines et certains ganglions rachidiens présentent des tuméfactions. On en trouve aux différents étages de la moelle ; les plus marqués sont à la région cervicale, les moins volumineux à la région lombaire et sur la queue de cheval.

Examen histologique

Nous avons procédé à l'examen histologique des tumeurs cutanées, nerveuses et viscérales en collaboration avec M. le Dr René Marie.

Les tumeurs fixées au formol, durcies à l'alcool, inclues à la paraffine et à la celloïdine, ont été colorées à l'hématéine-éosine ; à l'hématoxyline au fer ; à l'hématéine-éosine orange ; par la méthode de Van Gieson. Pour l'étude des fibres nerveuses nous avons eu recours à la coloration par l'acide osmique.

A. — **Fibromatose cutanée**

Les coupes ont porté sur deux nodules sous-cutanés.

1° L'un assez volumineux, de la grosseur de l'extrémité du petit doigt, est nettement *sous-cutané*. Il est plongé dans le tissu cellulo-adipeux sous-dermique et séparé du derme par une bande de tissu cellulaire lâche. A son niveau la peau est repoussée, mais nullement atrophiée. Les couches du derme et de l'épiderme ont à ce niveau la même épaisseur que dans les régions avoisinant la tumeur. Le nodule est assez nettement encapsulé, parfaitement limité du côté de la profondeur et du côté du derme, un peu moins limité sur les parties latérales. Là il se continue en effet avec des trousseaux fibreux qui viennent se perdre insensiblement dans le tissu cellulaire du voisinage. Cette tumeur présente deux zones absolument distinctes, une zone périphérique et une zone centrale.

La *périphérie* est formée d'un tissu fibreux lamellaire, ondulé, très serré à la partie externe du nodule, un peu moins dense à la partie qui regarde le centre. Les éléments cellulaires sont rares, atrophiés aux points où le tissu fibreux est dense. Ils sont un peu plus nombreux dans les parties où le tissu fibreux est relativement lâche.

Le centre de la tumeur est occupé par un tissu dégénéré qui par places offre l'*aspect hyalin* et par places l'*aspect de tissu œdématié* ressemblant à du tissu myxœdémateux.

Les vaisseaux sont assez nombreux dans le nodule. Ce sont soit des veinules soit des capillaires. On n'y trouve pas d'artériole nettement constituée.

D'une façon générale les capillaires sont dilatés, remplis de sang. Les vaisseaux du centre de la tumeur sont considérablement plus volumineux et comme thrombosés.

En dehors de ces éléments nous trouvons encore, et plus particulièrement à la périphérie, des vestiges de glandes sudoripares ; l'une d'elles se trouve englobée dans la tumeur, mais tout à fait à sa limite extrême, car on voit la glandule faire une proéminence, dans le tissu cellulaire sous-cutané. Il y a même une partie du canal excréteur qui est nettement en dehors du nodule. Dans le voisinage de cette petite glande on voit, toujours inclu dans la tumeur, un petit rameau nerveux. Les faisceaux conjonctifs du voisinage viennent se perdre à la surface du périnèvre, sans pénétrer dans l'intérieur de sorte que le nerf est complètement intact.

A côté de cette nodosité principale, nous en trouvons deux autres accolées à elle. Leur structure générale est la même ; cependant elles en diffèrent par un encapsulement moins manifeste et par la présence d'un nombre beaucoup plus grand d'acini de glandes sudoripares. Même dans ces nodules qui sont plus jeunes on ne trouve pas de rameau nerveux que l'on puisse interpréter comme étant l'origine de la tumeur.

2° Le second des deux nodules est formé par la confluence de trois petites nodosités, toutes trois nettement sous-cutanées. Elles sont franchement encapsulées, elles diffèrent de la précédente

par l'absence des phénomènes de dégénérescence.

Le tissu fondamental est du tissu fibreux ondulé, assez dense, très riche en cellules. Dans toutes les trois, disséminées çà et là et plus particulièrement à la périphérie, des glandes sudoripares, pour la plupart très bien conservées.

Les vaisseaux sont peut-être un peu moins abondants que dans la première tumeur. Les rameaux nerveux sont assez abondants dans le voisinage de l'une de ces trois tumeurs. Dans leur intérieur on n'en trouve guère qu'un ou deux petits, ces derniers du reste sont parfaitement distincts de la tumeur, car les faisceaux du tissu conjonctif viennent se perdre sur le périnèvre, il s'est même formé une *bourse séreuse* (*bourse de clivage*) entre les éléments de la nodosité et le périnèvre.

En résumé, il ressort de cet examen que les fibromes contiennent dans leur épaisseur un grand nombre de glandes cutanées et que les rameaux nerveux trouvés dans l'intérieur de ces nodosités ne semblent participer en rien à la formation fibromateuse. Ils sont simplement englobés dans la tumeur dont ils occupent les parties périphériques. D'autres fois les nerfs font totalement défaut du nodule cutané. Une autre particularité qui se dégage de cet examen est que le tissu conjonctif du fibrome sous-cutané peut se présenter par places sous la forme d'un tissu amorphe, hyalin, comme myxœdémateux. Il est très vraisemblablement le résultat d'une dégénérescence. Cet aspect a été surtout observé dans

l'épaisseur des cordons fibreux du névrome plexiforme. On voit ainsi qu'il existe plus d'un point de ressemblance entre le névrome plexiforme et la fibromatose cutanée.

B. — **Nodules de l'intestin**

A l'examen microscopique on se rend parfaitement compte que ces nodosités, malgré leur apparence sous-péritonéale, sont très nettement développées dans l'épaisseur de la musculeuse et plus particulièrement aux dépens de la couche externe (couche des fibres longitudinales). En effet, pour les tumeurs peu volumineuses, leur surface externe est recouverte encore par des faisceaux de fibres musculaires lisses tassés ; dans les grosses tumeurs cette barrière musculaire disparaît en certains points ; du côté de la muqueuse il y a également une barrière de fibres musculaires lisses interposée entre le nodule et la muqueuse. Cette dernière est comprimée, aplatie, mais ne présente pas d'ulcérations.

Ces nodosités sont de toute évidence des *fibromyomes*, dans lesquels l'élément myomateux prédomine nettement sur l'élément fibromateux, au point que ce dernier n'apparaît que comme accessoire. La nature myomateuse de ces tumeurs est affirmée par plusieurs caractères.

1° L'apparence nettement fasciculée. En effet, la masse se trouve divisée en une série de faisceaux entre-croisés rappelant la fasciculation de la muscu-

lature de la paroi intestinale. Ces faisceaux sont seulement plus volumineux, plus irréguliers, et n'ont pas une ordination aussi régulière. Chacun d'eux se trouve séparé du voisin par des trousseaux de fibres conjonctives plus ou moins denses. A l'intérieur de chacun des faisceaux il y a également, partant de cette cloison, une série de fibres plus petites dissociant une à une les fibres musculaires et créant ainsi un aspect aréolaire tout particulier ;

2° Par ce fait que l'on suit nettement la transformation des faisceaux musculaires de la paroi intestinale en faisceaux de la tumeur. Sur nombre d'entre eux, on voit progressivement l'apparence normale des fibres musculaires se modifier et prendre l'aspect des éléments que nous trouvons dans les aréoles que nous venons de décrire à propos du tissu conjonctif ;

3° Par le fait que dans les aréoles formées par le tissu conjonctif on trouve çà et là, à côté de fibres dégénérées, des fibres musculaires lisses ; c'est-à-dire un corps plus ou moins volumineux formé de substance contractile au milieu duquel on trouve un noyau, quand la coupe a passé au point de la fibre où se trouve le noyau. Aux points où les fibres musculaires lisses sont coupées longitudinalement, on a l'aspect caractéristique du noyau des fibres musculaires lisses. On voit ce noyau ayant la forme d'un bâtonnet très allongé, plus ou moins ondulé en rapport avec l'ondulation de la fibre.

Il est à noter que ce myome intestinal a subi des

phénomènes de dégénérescence. En effet, la plupart des fibres musculaires ont subi la dégénérescence vacuolaire, c'est-à-dire que la substance contractile s'est creusée, ou s'est transformée en une vacuole claire au milieu de laquelle flotte le noyau.

Cependant, certaines de ces tumeurs intestinales ne présentent aucun de ces phénomènes de dégénérescence, les éléments musculaires lisses étant reconnaissables partout.

D'autres fibres, en nombre beaucoup moindre, se sont transformées en éléments gigantesques. Ce sont des masses atteignant sept, huit et dix fois la grosseur de la fibre primitive, masses dans lesquelles on peut compter un ou plusieurs des noyaux. Ces fibres musculaires géantes se trouvent presque toujours localisées en certains points de la tumeur, plus particulièrement dans les régions où la sclérose conjonctive est très intense.

Ces tumeurs présentent une vascularisation assez marquée : ce sont de grosses veines, le plus souvent très allongées en forme de fentes et à parois fibreuses propres, nettement individualisées, du reste de la tumeur. Nulle part on ne trouve de nerfs ou de ganglions nerveux, ou d'éléments pouvant être interprétés comme des phénomènes de dégénérescence du tissu nerveux.

C. — Tumeurs des rameaux nerveux

Les troncs nerveux examinés étaient le fémoro-cutané, deux nerfs intercostaux, le nerf médian

droit, le phrénique, le récurrent, sur lesquels on observait des nodules ovalaires de la longueur de quelques millimètres à un centimètre et demi. A l'examen histologique, ils présentent tous les mêmes altérations et de plus on voit que certains nerfs qui macroscopiquement paraissaient indemnes sont atteints par la sclérose.

Au niveau des renflements il n'est pas exceptionnel de voir que le nerf est totalement remplacé par un tissu scléreux, et c'est à peine si çà et là on peut retrouver des vestiges de tubes nerveux. Dans d'autres points la sclérose est simplement localisée à une certaine partie du nerf et l'on retrouve très facilement un grand nombre de tubes à myéline. D'une façon générale la sclérose procède par gros amas, englobant une plus ou moins grande partie de ce nerf presque totalement et laissant une autre partie indemne. En un mot la sclérose est peu dissociante, les parties du nerf respecté sont tout à fait normales et ces parties forment toujours des îlots cohérents.

Au point de vue de la topographie, d'une façon générale, le périnèvre est épais, et cet épaississement se montre même sur les tubes où la sclérose est peu prononcée. Ce périnèvre s'épaissit de plus en plus en envahissant le nerf et il forme ainsi de gros amas ayant souvent la forme d'un croissant, amas qui se substituent peu à peu au tissu nerveux. Presque toujours ce périnèvre est séparé du tissu cellulaire ambiant par un espace lympathique libre.

Les tubes nerveux inclus dans le tissu de sclérose résistent encore assez longtemps, car on retrouve la gaine de myéline et le cylindraxe sur des fibres très atrophiées et totalement isolées dans le tissus scléreux. *Il est évident qu'il y a disparition d'un grand nombre de fibres nerveuses dans les rameaux qui sont le siège du processus fibromateux intense.*

Le tissu de sclérose au niveau des nerfs est un tissu très dense ondulé, avec très peu de cellules de tissu conjonctif. On y trouve quelques rares vaisseaux sous la forme de lacunes.

C'est une grosse sclérose qui semble venir du périnèvre et se propage dans l'intérieur du faisceau nerveux.

Examen des tumeurs du nerf pneumogastrique

Le ganglion qui adhérait à ce nerf était un ganglion lymphatique tuberculeux à la période de caséification. Le tissu cellulaire est graisseux, le pneumogastrique est sclérosé. Au niveau d'un des fibromes les quatre cinquièmes du nerf sont totalement transformés en tissu scléreux.

Les quelques tubes nerveux conservés forment un petit amas à la périphérie, occupant environ le cinquième de l'épaisseur du nerf.

Les tubes eux-mêmes à ce niveau sont un peu dissociés par un tissu scléreux.

Un très grand nombre sont *atrophiés, à peine reconnaissables.*

D. — Racines rachidiennes et ganglions rachidiens

Le type de la sclérose diffère là un peu de la sclérose des nerfs périphériques. En effet, elle forme des anneaux scléreux plus ou moins réguliers, occupant toute l'épaisseur de la racine ou des ganglions. La sclérose est assez comparable à la sclérose annulaire du foie. Les bandes du tissu conjonctif qui forment les anneaux sont assez épaisses. Elles s'anastomosent toutes entre elles et n'envoient dans l'intérieur des anneaux que de fins ramuscules. Le tissu conjonctif interfibrillaire est à peine épaissi. Presque toutes les fibres nerveuses paraissent bien vivantes et non atrophiées.

Les cellules nerveuses ganglionnaires sont logées dans de petites cavités scléreuses ; elles ne semblent pas malades.

La gaine des ganglions est un peu épaissie.

En résumé, le tissu fibromateux qui envahit les nerfs périphériques et craniens, les racines rachidiennes et leurs ganglions, rappelle de tous points le tissu de sclérose. Ce processus envahit la gaine des nerfs et atteint un volume plus grand que ces derniers. Il finit par se substituer aux faisceaux nerveux.

L'aspect de ce processus n'est pas celui d'une tumeur, contrairement à ce qui se voit sur le derme et sur le tube digestif, où l'on a sur le premier l'aspect

d'une tumeur fibromateuse, sur le second celui d'un fibromyome.

Il ressort encore de l'examen histologique des tumeurs nerveuses, que l'élément noble, le faisceau nerveux, se laisse par endroit complètement détruire.

OBSERVATION II (Personnelle)

(Recueillie à l'hospice de Brévannes.)

Ce malade a été présenté à la Société médicale des Hôpitaux par G. Lion et Gasne en 1904. Pendant plus d'un an il est soigné à l'hospice de Brévannes. Nous avons tenu à publier l'état du malade tel qu'il est présentement. Il nous offre en effet plusieurs particularités intéressantes. Nous commençons par donner *in extenso* l'observation telle qu'elle a été prise par Lion et Gasne.

La nommée M..., âgée de quarante-quatre ans, blanchisseuse, entre à la Pitié, salle Grisolle, n° 10.

Antécédents héréditaires. — Son père et sa mère sont vivants, tous deux âgés de soixante-dix ans et de bonne santé apparente.

Le père qui buvait un peu étant jeune, a eu au moment de la naissance de la malade, une grande maladie qui força les parents à mettre l'enfant en nourrice. Nous les avons examinés tous deux, ils ne présentent aucune trace de pigmentation ni aucune tumeur.

Antécédents personnels. — La malade est la troisième de six

enfants, son frère aîné survit seul avec elle ; il est bien portant d'ailleurs et père de quatre enfants, bien portants; les quatre autres frères et sœurs sont respectivement morts à deux mois, trois ans, onze jours et neuf mois.

Elle-même est née à terme, et le jour de sa naissance présentait des taches pigmentaires. Elle a été mise en nourrice à la campagne et a dû être reprise à l'âge de neuf mois parce qu'elle était mal soignée. Elle a eu ses premières dents très tôt, vers quatre à cinq mois, mais a marché tard. Elle n'a eu aucune lésions de la peau, des yeux ni des oreilles.

Pas de maladie de la seconde enfance, réglée à quinze ans, assez mal ; mariée à vingt ans. Son mari considéré comme tuberculeux dans sa jeunesse a complètement guéri et est âgé aujourd'hui de quarante-sept ans.

Elle a eu un fils et trois filles, pas de fausses couches. Le fils a vingt-trois ans, il est marié et a un enfant. Des trois filles, l'une âgée de vingt et un ans est restée aveugle à la suite d'une rougeole contractée à l'âge de quatre ou cinq ans ; la seconde, âgée de vingt ans a eu une pleurésie et tousse encore ; la dernière âgée de dix-huit ans, tousse également et a dû être transportée à l'Hôtel-Dieu d'où elle a été envoyée au Vésinet.

Nous avons vu ces trois enfants : tous trois présentent les mêmes taches jaunes que nous décrirons chez la mère.

André, âgée de vingt-trois ans, a le cou, le tronc, la partie supérieure des cuisses parsemés de points et de petites taches lenticulaires abondantes. On relève de plus chez lui l'existence de taches plus grandes, de la dimension d'une pièce de 20 centimes à celle d'une pièce de 1 franc ; à la face, au niveau de l'angle de la mâchoire à droite, près du bord supérieur, du

cartilage thyroïde à gauche, au-dessus du mamelon droit et au même niveau sur la ligne médiane, près l'ombillic sur le flanc droit, sur la fesse et la cuisse droite. Une plaque de 3 centimètres sur 2 occupe la fesse gauche, une autre de 10 centimètres sur 10 siège à la face interne de la jambe droite, une dernière de 5 centimètres sur 2 cm. 1/2. à la jambe gauche. Notons qu'un large vésicatoire appliqué sur la poitrine, il y a dix ans, a laissé une cicatrice tout à fait blanche.

Marie, âgée de vingt ans, présente aussi de petites taches lenticulaires de couleur café au lait sur le devant de la poitrine, sur les épaules, sur le tronc, sur les membres, de grandes taches de 4 à 5 centimètres de diamètre sur le sein gauche, à la pointe de l'appendice xyphoïde, au-dessus de l'épine iliaque supérieure gauche, et une plus étendue, mesurant 8 centimètres sur 6, à la partie interne de la cuisse droite au-dessus du genou.

Alice, âgée de dix-huit ans, porte des taches petites et lenticulaires sur tout le tronc et la racine des membres, des plaques arrondies au-dessous de la clavicule gauche; d'autres plus étendues au niveau de l'omoplate du même côté ; une tache de 4 centimètres sur 2 siège sur le bord radial de l'avant-bras gauche et une de 4 centimètres sur 4 un peu au-des-us du coude.

Il existe enfin au-dessus de la hanche gauche une grande plaque de 10 centimêtres de long sur 4 cm. 1/2 de large.

Chez ces trois enfants, nous ne trouvons aucune tumeur dermique, aucun épaississement sur le trajet des troncs nerveux ; nous ne relevons aucun trouble de la sensibilité ni de la motilité ; le sérum des deux filles traitées par l'acide nitrique ne donne pas la réaction de Gmelin ; cette réaction est très nette avec le

sérum du fils, mais nous notons chez ce sujet de la congestion hépatique liée à une hypertrophie cardiaque manifeste. Ajoutons que ces enfants, sans être d'une intelligence très brillante, ont fait normalement leurs classes et possèdent une instruction élémentaire suffisante.

Début de la maladie.— La malade s'est considérée comme bien portante jusqu'à il y a quatre ans. A cette époque elle dut consulter le médecin parce qu'elle souffrait des reins et se sentait très fatiguée, on lui prescrivit des sinapismes et des bains sulfureux. Elle continua à travailler, traînant un peu, obligée de prendre une aide pour son travail de blanchisseuse, mais capable encore il y a deux ans de pousser sa petite voiture de linge de la rue des Ecoles jusqu'à Passy. C'est à ce moment qu'elle commença à rapetisser puis à souffrir dans les os, principalement dans les côtes inférieures et dans les épaules, enfin dans les jambes et dans les hanches. Elle se tassait de plus en plus ; elle qui sans être grande était bien faite et avait une taille comme tout le monde, un buste droit et bien développé, se sentait diminuer « tourner » et bientôt elle fut incapable de marcher et de travailler. Depuis un an elle est complètement impotente et passe sa vie au lit ou dans un fauteuil. En réalité, la maladie remonte bien plus haut ; elle a toujours vu les taches pigmentées qu'elle a sur le corps, elle s'est toujours connu à la partie supérieure et antérieure de l'avant-bras ganche le petit molluscum caractéristique que nous décrivons plus loin : « Elle est née comme cela ». Il y a quinze ans, se développa dans la région temporale gauche, au milieu des cheveux, une tumeur qui atteignit rapidement la dimension d un œuf de poule, tumeur bien limitée, de consistance molle, bientôt accompagnée d'une tumeur plus petite, grosse comme une noisette, puis d'un repli

mollasse de la région parotidienne rétro-auriculaire dont la peau sembla s'allonger en une bourse flasque et vide.

Opérée à Bichat par M. Hartmann, les deux premières tumeurs n'ont pas reparu ; la troisième qui existe encore aujourd'hui avec son même aspect, et dans l'intérieur de laquelle la palpation fait sentir des nodules durs noyés dans un tissu mou, ne fut pas enlevée, on se contenta de faire des pointes de feu à la surface ; cette tumeur est restée semblable à ce qu'elle était à ce moment, elle n'a ni augmenté, ni diminué. Il y a dix ans, à la suite d'un traumatisme dû à la chute d'un fer à repasser sur les pieds est apparue la tumeur arrondie que nous voyons encore sur la partie antérieure et externe du cou-de-pied droit.

Les autres tumeurs se sont développées peu à peu sans que la malade puisse en préciser la date d'apparition.

Notons enfin que la malade a perdu presque toutes ses dents, peu à peu, depuis l'âge de ving-cinq ans, sans souffrance ; les dents se gâtaient avant de tomber.

Etat actuel. — La malade reste couchée, la station debout est difficile et provoque des douleurs, la marche est à peu près impossible.

Déformations osseuses. — On est d'abord frappé par le raccourcissement considérable de la taille de la malade, qui mesure seulement 1 m. 35. Ce raccourcissement est dû à une déformation considérable du thorax et de la colonne vertébrale, il en résulte un véritable tassement du tronc. Entre les membres inférieurs qui sont de dimensions moyennes et la tête plutôt volumineuse, on dirait que ce dernier a été conprimé, diminué de hauteur en même temps qu'élargi ; la tête est rentrée dans les épaules, la poitrine est globuleuse, l'abdomen qui se continue avec elle sans démarcation déborde latéralement les rebords

iliaques, et la ceinture iliaque se marque par un pli profond. En étudiant plus attentivement le squelette, on voit que les clavicules sont fortement obliques en haut, en dehors principalement du côté gauche où l'épaule est remontée, que le sternum est projeté obliquement en avant et en bas, que les côtes dont la forme normale paraît être conservée sont dans un plan perpendiculaire à l'axe du tronc, ce qui augmente tous les diamètres de la cage thoracique, et qu'enfin la dernière côte est en contact direct avec le rebord de l'os iliaque et que dans certains mouvements elle pénètre dans la cavité du bassin.

Toutes ces déformations de la partie antérieure correspondent à une cyphoscoliose cervico-dorsale avec légère lardose lombaire ; la déformation a son maximum au niveau des premières vertèbres dorsales, la scoliose a sa convexité du côté gauche d'où le relèvement de l'omoplate et de l'épaule de ce côté et l'inclination habituelle de la tête vers l'épaule droite, la cyphose est à grand rayon et s'étend de la région cervicale à la région lombaire.

Le reste du squelette paraît peu altéré morphologiquement ; néanmoins la malade insiste sur l'état frêle de ses membres par rapport à ce qu'ils étaient autrefois et nous notons sur le cubitus du côté gauche, au milieu de la face dorsale, une tuméfaction douloureuse spontanément et à la pression. Ce caractère douloureux s'étend sur presque tout le squelette, il est surtout marqué au niveau des os de la colonne vertébrale, au niveau des côtes, surtout des côtes inférieures, au niveau du bassin et de l'articulation des hanches, au niveau des épaules et principalement de l'épaule gauche. Non seulement la percussion, la pression de ces parties arrachent des cris a la malade, mais encore les mouvements imprimés aux articulations retentissent

si douloureusement que les muscles voisins se contractent et empêchent ou limitent les mouvements.

Les radiographies qui ont été faites à la Salpêtrière ne permettent de relever aucune particularité notable sur le squelette de la colonne vertébrale, des côtes, du bassin et des attaches des membres. Par contre, la tuméfaction du cubitus se présente avec un caractère très singulier. Juste au niveau de la partie moyenne de cet os, un espace clair de 3 millimètres et demi de hauteur environ semble interrompre la substance osseuse, les bords exactement parallèles en sont nettement dessinés, ils sont perpendiculaires aux bords du cubitus ; ceux-ci présentent quelques millimètres avant d'aborder l'interruption annulaire, une légère déviation en dehors comme si l'os tendait à s'élargir au niveau de cette véritable bague décalcifiée. Nous remarquons aussi la gracilité des deux os de l'avant-bras. L'aspect extérieur de la malade se caractérise par l'état de la peau. Celle-ci présente des taches pigmentaires d'une part, des tumeurs multiples d'autre part.

Taches pigmentaires. — Les taches sont de deux sortes. Les unes petites, de la dimension d'une tête d'épingle à celle d'une lentille, de coloration jannâtre, café au lait, de forme arrondie ou ovalaire, non saillantes, non squameuses, sont presque confluentes sur le ventre, à la partie antérieure du thorax et à la partie supérieure des fesses, et parsèment les autres parties du tronc sans épargner les membres.

Les autres beaucoup plus grandes forment de véritables taches mesurant de 3 à 4 centimètres, rondes, ovales ou allongées, à bords irréguliers, de même coloration jaunâtre également, non saillantes, non squameuses. Elles sont au nombre d'une dizaine au plus et se voient en arrière, surtout à gau-

che, à la région dorso-lombaire, à la région sacrée, sur la limite de la région sacrée et de la région fessière, en avant sous le sein droit, au niveau de l'appendice xyphoïde et sur la partie latérale gauche de l'abdomen. Aux membres il y en a une au niveau du coude gauche.

Notons enfin la teinte générale foncée, comme enfumée, de la face, des épaules et du cou.

Tumeurs cutanées. — Les tumeurs correspondent à la description classique des molluscum de la dermatofibrose, arrondies, flasques, de la consistance d'un grain de raisin vide, sans coloration particulière. Elles sont ici peu nombreuses. Déjà nous avons dit que la première en date paraît avoir été celle qui siège à la partie supérieure et externe de la face antérieure de l'avant-bras gauche. nous en voyons deux sur l'abdomen, au-dessous de l'ombilic. quatre sur la cuisse droite, une volumineuse au cou-de-pied droit, une sur la cuisse gauche, une sur le mollet droit, trois ou quatre dans le dos.

Mais il en est une plus intéressante, c'est celle dont nous avons parlé déjà et qui siège à la région rétro-auriculaire du côté gauche. Vue de face, elle déforme le menton et la joue de côté, formant comme une sorte de poche flasque appendue sous l'oreille. Et, en effet, l'oreille est refoulée en avant et en dehors par ce repli cutané dont la limite supérieure est difficile à préciser, et dont le bord inférieur dépasse en bas le bord inférieur de la mâchoire et vient se perdre en arrière, dans la fossette de la nuque. Si on palpe ce repli qui porte encore les cicatrices blanches des pointes de feu qu'on y a faites, on a la sensation de corps mou mal délimité au milieu duquel on sent des noyaux durs et résistants.

Nous trouvons quelques petits nævi vasculaires d'un rouge

vif, de la dimension d'une tête d'épingle et moins encore, à la face, au niveau du menton, à la région sous-orbitaire gauche sur le nez, au niveau de l'épaule droite, aux lombes.

Il n'y a pas de tumeurs profondes, la palpation des troncs nerveux, en particulier, ne fait sentir aucune irrégularité.

Troubles nerveux. — L'examen du système nerveux permet de reconnaître d'abord l'intégrité de l'état mental : la mémoire, l'intelligence, l'activité mentale sont normales. Cette femme, peu instruite, qui n'a jamais été à l'école, sait lire, écrire, compter, s'exprime facilement et fait montre d'un caractère doux et équilibré. Le sommeil est très court, d'une heure ou deux par nuit, sans rêves ni cauchemars. Peut-être l'insomnie tient-elle aux douleurs presque constantes qu'éprouve la malade.

Sensibilité. — Nous avons déjà noté ces douleurs ainsi que leur siège profond dans le squelette, leur caractère spontané et leur exacerbation par la pression de certains mouvements.

En dehors de ces douleurs osseuses, la sensibilité subjective est encore troublée par des sensations plus agaçantes que pénibles, siégeant surtout aux membres inférieurs, ne permettant pas à la malade de laisser ses jambes en place, la forçant à les sortir du lit, etc.

La sensibilité objective est partout normale, au tact, à la piqûre et à la température.

Les sens fonctionnent bien, et, en particulier, la musculature tant interne qu'externe de l'œil ne laisse rien à désirer.

Motilité. — La motilité de la face est normale pour ce qui est des mouvements volontaires, mais ces mouvements s'accompagnent d'un tremblement fibrillaire marqué, et pendant qu'on

l'observe, la malade est prise plusieurs fois d'un tremblement de la mâchoire inférieure assez violent pour que le bruit des dents soit manifesté, exagéré qu'il est par la pression d'un dentier.

Les articulations du cou et de la tête fonctionnent normalement.

La malade se sert de ses membres supérieurs. Elle coud, mange, boutonne ses vêtements, etc.

Il y a un tremblement vibratoire des doigts lorsqu'on fait étendre la main.

Les mouvements segmentaires se font vigoureusement aux doigts, au poignet, au coude ; ils sont peu amples à cause de la douleur. A l'épaule, les mouvements d'élévation et surtout d'abduction sont très limités, principalement à gauche où la douleur, très vive, provoque immédiatement la contracture des muscles péricapsulaires.

Nous avons déjà dit que la malade est atteinte de paraplégie. Néanmoins elle peut encore se tenir debout et même avec un soutien faire quelques pas.

Le plus souvent elle se sert d'une chaise qu'elle pousse devant elle. Elle hésite avant de partir, puis lance une jambe en avant avec assez de vigueur et la laisse retomber brusquement, frappant le sol du talon ; chaque pas se fait après une pause et rapidement, d'une façon un peu saccadée.

Dans le lit elle meut un peu ses orteils, relève et fléchit le pied, étend le genou et et résiste bien quand on essaye de fléchir la jambe sur la cuisse. Par contre elle n'accomplit le mouvement de flexion qu'avec une certaine difficulté, principalement à gauche, pour ramener les talons vers la fesse, elle exécute une sorte de reptation du pied gauche sur la jambe

opposée puis elle fléchit brusquement le genou ; l'exécution passive de ce mouvement détermine d'ailleurs une douleur assez vive.

Mais ce qu'il y a de plus marqué, c'est l'impossibilité où se trouve la malade de détacher le talon du plan du lit : il n'existe aucun mouvement de flexion de la cuisse sur le bassin, et cependant, passivement, on peut faire exécuter ce mouvement sans trop de douleur : par contre l'abduction passive est absolument empêchée par la contracture qui entraîne le bassin avec la cuisse, tandis que le mouvement peut encore s'exécuter dans une certaine étendue lorsqu'il est fait spontanément : l'adduction se fait sans force. La malade n'a pas d'asthénie, elle n'est dit-elle ni anéantie ni faible. Les réflexes tendineux, au niveau de la rotule, du tendon d'Achille, du poignet du coude, de la mâchoire, sont très vifs et de grande amplitude. Ils sont manifestement exagérés. Le clonus du pied reste animé d'un tremblement inépuisable, surtout à gauche.

Les réflexes cutané, abdominal et plantaire sont également très exagérés, le dernier provoque très nettement la flexion normale de tous les orteils.

Les sphincters fonctionnent normalement, il n'y a pas de troubles vaso-moteurs notables, et fort peu de troubles trophiques, les cheveux sont bien plantés et drus, les autres régions pileuses sont peu fournies. La malade a maigri surtout des bras et des jambes ; mais il n'y a pas d'atrophie localisée ; les membres gauches supérieur et inférieur ont un centimètre de moins de circonférence que les droits.

Les règles persistent, absolument normales.

La respiration, malgré la déformation de la cage thoracique,

est peu troublée. Il n'y a pas de signes d'auscultation, pas de toux ni d'expectoration.

Le cœur est normal, mais rapide, il bat de 100 à 112 fois par minute.

La malade mange très peu et n'accuse aucun appétit. La langue est normale. Nous avons noté déjà l'état défectueux de sa dentition. Il n'y a aucune sensation subjective anormale en rapport avec la digestion. Les garde-robes sont diarrhéiques et se répètent plusieurs fois dans la journée.

L'analyse du suc gastrique a été pratiquée le 3 décembre 1903. Repas d'épreuve : pain 60 grammes, infusion légère de thé 250 gr. Soixante minutes après le repas, on retire un liquide peu abondant, 12 centimètres cubes dont voici l'analyse.

A = 0,029	T = 0,194	Syntonine	Présence marquée
H = 0,	F = 0,182	Peptones	Néant
C = 0,012	F = 2,41	Acide lactique	Quelquefois considérable
H + C = 0,012	T/F = 1,06		

Quatre-vingt-dix minutes après le repas, on ne retire plus que quelques centimètres cubes de mucus, 3 centimètres cubes environ.

L'examen du sang a donné les résultats suivants : Globules rouges = 4.960.000. Globules blanc = 9.000. Valeur globulaire = 0,60.

Formule leucocytaire : 77,5 o/o de polynucléaires ; 10 o/o de mononucléaires clairs ; 3,5 o/o d'opaques ; 5,3 o/o d'intermédiaires et 3,5 d'éosinophiles.

Le caillot se rétracte bien.

Le sérum est un peu louche, peu coloré.

L'acide nitrique ne donne pas la réaction de Gmelin.

L'analyse des urines et celles des matières fécales ont été

faites à plusieurs reprises par M. Tulasne, interne en pharmacie du service.

Première analyse pratiquée lors de l'entrée de la malade à l'hôpital le 27 novembre 1903.

Régime de la malade : lait 1.500 grammes, pain 180 grammes, chocolat cru 60 grammes, potages salés 500 grammes.

La malade a aussi absorbé avec les aliments environ 6 grammes de phosphates.

			Grammes par litre	Grammes par 24 h.
Volumes	750	Urée	11,349	8.15
Couleur	jaune citron	Acide urique	0,31	0,23
Aspect	louche	Chlorures	7,22	5,79
Dépôt	assez abond.	Phosphates	3,50	2,42
Réaction	faib. alcaline	Chaux	traces indosables	
Densité	1015	Magnésie	« «	

Il n'y a ni albumine, ni pigments biliaires, ni urobiline, mais seulement de l'indican en quantité notable.

Au microscope : oxalate de chaux assez abondant, urate de soude et quelques cellules épithéliales.

Les matières fécales des vingt-quatre heures pèsent 720 grammes, la réaction est franchement acide. Le poids des cendres est de 8 grammes.

L'acidité est de 0,196 o/o ; elle est due en grande partie à l'acide lactique.

Par vingt-quatre heures les cendres contiennent :

	Grammes
Phosphates.....	1,48 o/o
Chlorures.....	1,27 —
Chaux.....	1,49 —
Magnésie.....	0,129 —

De sorte que dans les vingt-quatre heures le poids total des phosphates éliminés par les urines et les fèces exprimé en P^2O^5 est de 3 gr. 90.

Une analyse semblable faite le 6 décembre donne encore les mêmes résultats.

Le régime restant le même on administre deux jours de suite 5 grammes de phosphate de soude ; l'élimination totale ne monte qu'à 4 gr. 74 (urines et matières fécales) et reste sensiblement la même le surlendemain malgré la continuation de l'administration de phosphate à la dose de 5 grammes par vingt-quatre heures.

Depuis son entrée à l'hôpital l'état de la malade s'est peu modifié ; néanmoins les douleurs osseuses se sont considérablement atténuées, on peut aujourd'hui palper les membres et leur imprimer des mouvements passifs sans provoquer les cris qu'on arrachait autrefois à la malade. La tuméfaction limitée du cubitus est certainement moins développée qu'elle n'était, la malade le remarque elle-même en même temps qu'elle constate la diminution de la sensibilité douloureuse à son niveau.

Les troubles moteurs sont également moins accentués. On fait lever la malade chaque jour et elle fait plus facilement quelques pas. Enfin si l'appétit n'est pas revenu, les troubles diarrhéiques se sont tout à fait amoindris.

Le sommeil est également devenu presque normal.

Etat actuel de la malade M... (avril 1910)

La malade garde constamment le lit et ne se lève que pour aller à la selle. Dans ce cas elle marche appuyée, toujours, au bras d'une infirmière. Dans

son lit, lorsqu'elle ne dort pas, elle repose sur le dos, tournée un peu à gauche avec une pile d'oreillers derrière elle. Cette attitude demi-assise lui donne plus d'air dit-elle. En effet, nous remarquons que lorsqu'elle nous cause elle devient rapidement dyspnéique, et s'interrompt souvent pour respirer profondément. La nuit elle dort en se couchant sur le côté gauche tout en maintenant le tronc surélevé. Depuis très longtemps elle a, dit-elle, cette habitude de se coucher sur le côté gauche.

La photographie de la malade publiée par G. Lion et Gasne, indiquait un certain embonpoint. Les contours des membres étaient arrondis, les cuisses et les fesses étaient grosses et les seins assez développés. Actuellement, les membres sont franchement maigres. Les seins n'existent plus. Le tissu graisseux des fesses a fondu et à sa place on voit la peau, flasque, pendre en nombreux plis.

Examinée debout, les fesses sont aplaties, et le sillon interfessier n'existe presque pas. L'anus est encadré d'un bourrelet d'hémorroïdes. Le ventre est globuleux et saillant dans la région sous-ombilicale, déprimé à l'épigastre. Cette conformation de l'abdomen semble due à la lordose lombaire.

Les espaces intercostaux sont déprimés. L'abdomen et le thorax sont sillonnés d'un riche réseau de grosses veines, qui indique une gêne de la circulation veineuse profonde.

Depuis 1904 elle affirme n'avoir rien vu de nouveau au point de vue tumeur et pigmentation.

Les points d'élection des tumeurs nerveuses examinés avec soin, ne présentent aucune trace de production de ce genre.

La tumeur cutanée que G. Lion et Gasne décrivent dans la région rétro-auriculaire gauche est manifestement un *névrome plexiforme*. Il occupe un de ses points d'élection. Ses limites sont peu nettes. En haut il se confond avec le cuir chevelu de la région temporo-pariétale ; en bas il retombe en un bourrelet épais dépassant l'angle de la mâchoire inférieure ; en avant il repousse la conque de l'oreille et empiète sur la région parotidienne et sous-maxillaire ; en arrière il s'étend jusqu'à la région occipitale et sur la nuque. Vu de près il présente un aspect œdématié et bosselé avec des saillies et des dépressions. Sa teinte est blanchâtre et légèrement bleutée. Par places on voit de petites taches blanches dues aux pointes de feu anciennement appliqués. La consistance en est mollasse, œdémateuse dans l'ensemble ; mais au milieu de cette masse gélatineuse, on sent comme des grains durs et des cordons. Ceux-ci s'étendent même jusque dans l'épaisseur du derme. Dans la profondeur, l'écaille temporale, au-dessus de la mastoïde, est parsemée de crêtes osseuses et de dépressions.

L'état mental de la malade est parfait, l'intelligence et la mémoire,normales. Elle lit tous les jours son journal avec grand intérêt et cause volontiers avec les autres malades. Sa parole est nette et précise. On remarque une émotivité excessive. Elle

s'inquiète outre mesure de la santé de ses enfants. Le sommeil est bon. La sensibilité objective est normale et l'on ne détermine aucune douleur en pressant sur les différents os de son squelette. Elle se plaint de douleurs spontanées dans les lombes et le dos qui reviennent par moments, mais qui ne sont jamais très fortes

Les *déformations osseuses* se sont notablement accrues. Sa taille, de 1 m. 35 qu'elle était en 1904, n'est plus actuellement que de 1 m. 26. En comparant les photographies faites il y a six ans, avec celles exécutées ces jours-ci, on voit que le tronc s'est de plus en plus tassé.

Quand on l'examine *nue* sur le lit dans le décubitus dorsal, le tronc apparaît court, fortement saillant au niveau des régions sterno-costale et hypogastrique. Cette petitesse du tronc est frappante, c'est à peine s'il dépasse de quelques centimètres (exactement de 9 cent.) la longueur de la tête.

La tête paraît ainsi énorme, comparativement au reste du corps. Elle mesure 27 centimètres de long, et sa circonférence au niveau du front est de 56 centimètres. Elle est comme enfoncée entre les deux épaules, le menton appliqué sur le tiers supérieur du sternum. Les mouvements de latéralité et de rotation de la tête sont faciles. L'extension est limitée. C'est à peine si le menton se détache du sternum de 4 centimètres. La flexion est impossible, le menton, en contact avec le sternum, butte aussitôt contre lui.

Il existe une asymétrie faciale très nette. On cons-

tate un aplatissement latéral de la moitié gauche de la tête. Cet aplatissement coïncide avec un allongement de la moitié antérieure et gauche de la face. Ainsi l'arcade orbitaire gauche est plus élevée que la droite, de même le sourcil et les paupières de l'œil gauche. Une conséquence de cet aplatissement latéral est la saillie plus prononcée du globe oculaire gauche, comparativement à celui du côté droit. Le refoulement de la paroi externe de l'orbite vers la paroi interne a luxé en avant le globe oculaire. La fente interpalpébrale gauche est pour la même raison plus large que la droite.

Nous avons parlé des crêtes et des dépressions dont est creusé le temporal au-dessus de la mastoïde et immédiatement au-dessous du névrome plexiforme.

Le tronc, dans toute la portion comprise entre la fourchette sternale jusqu'à un plan horizontal passant par le pubis mesure 36 centimètres.

La circonférence au niveau du deuxième espace intercostal est de 73 centimètres, et de 79 centimètres au niveau du cinquième espace intercostal. Le plastron sterno-costal est soulevé par une saillie très accusée, globuleuse, arrondie, intéressant les deux tiers inférieurs du sternum et les parties internes des quatrième, cinquième et sixième espaces intercostaux gauches. L'appendice xyphoïde est vertical ainsi que le tiers supérieur du sternum. Celui-ci présente en plus une légère courbure à concavité droite et est dévié à gauche.

Cette projection du thorax en avant est si forte que le plan transversal qui rase verticalement le menton est dépassé par la saillie sterno-costale de 5 centimètres environ. Le point le plus saillant est la partie du sternum correspondant au cinquième espace intercostal.

Les hypochondres sont évasés. Les dernières côtes touchent la crête iliaque et rentrent même dans la fosse iliaque interne. Cet emboîtement est plus grand à droite qu'à gauche par suite de la scoliose vertébrale qui a sa convexité à gauche. Cette scoliose est bien plus marquée qu'en 1904, on peut dire la même chose pour la cyphose et la lordose lombaire. Une des conséquences de la scoliose à convexité gauche est l'élévation notable de l'épaule gauche.

Les os du bassin n'ont pas échappé à la déformation, par suite de l'attitude que garde presque toujours la malade, en se couchant sur le côté gauche ; la fosse iliaque externe gauche est aplatie dans sa portion antérieure et saillante dans sa portion avoisinant le sacrum. Cette saillie, manifeste quand on examine la malade de dos, intéresse le sacrum et comprend même la région ischiatique de l'os iliaque.

Les os des membres inférieurs et supérieurs ne paraissent pas déformés et ne sont douloureux ni spontanément ni à la pression.

Motilité. — On ne perçoit aucun groupe musculaire paralysé.

Les membres supérieurs et inférieurs sont amaigris mais ne présentent pas d'atrophie musculaire. C'est à peine si la jambe gauche est moins grosse que la droite de 1/2 centimètre au niveau du mollet.

La mobilité de tous les segments des membres supérieurs est bonne. L'élévation des bras se fait assez bien aussi bien à droite qu'à gauche. Le fonctionnement de ces membres est parfait.

Les mouvements de flexion et d'extension des orteils sur les métacarpiens sont vigoureux. Les pieds se meuvent autour de l'articulation tibio-tarsienne avec la même aisance et la même amplitude. La malade fléchit elle-même la jambe sur le fémur et ce dernier sur l'os iliaque. Ce mouvement se fait aussi bien à gauche qu'à droite avec une certaine rapidité et sans effort. L'extension au niveau des articulations du genou et de la hanche se fait également très bien. Tous ces mouvements s'obtiennent passivement avec grande facilité. La malade résiste assez bien quand on lui recommande de s'opposer aux mouvements passifs de flexion et d'extension de la jambe et de la cuisse. Elle détache facilement sans aucune hésitation les pieds du plan de lit et les élève vigoureusement, à une bonne hauteur, au-dessus de ce plan. L'abduction est seule limitée surtout du côté gauche, où la cuisse s'écarte de la ligne médiane de 12 centimètres. Elle est arrêtée comme si elle heurtait une surface osseuse. Est-ce la déformation de la région ischiatique qui gêne l'abduction ou bien une contracture des muscles de la racine de la cuisse ?

Nous ne pouvons pas nous prononcer catégoriquement en faveur de l'une ou de l'autre cause ; peut-être les deux causes agissent à la fois.

A droite la cuisse s'écarte de 17 centimètres de la ligne médiane.

La station debout est possible, mais la marche est difficile, presque impossible. En marche la malade ne peut pas garder facilement son équilibre et chavire facilement ; pour avancer elle a besoin de s'appuyer sur quelqu'un ou quelque chose. Cependant en insistant on lui fait faire quelques pas ; elle détache alors brusquement le pied du sol et le laisse retomber de la même façon. Elle avance ainsi en faisant de petits pas. La démarche revêt en un mot une allure spasmodique. Ces efforts de vouloir marcher la fatiguent énormément. Ils lui laissent pendant quelques heures des douleurs dans les lombes et le dos.

Pendant qu'on la fait causer on constate qu'elle projette en haut environ tous les deux à trois secondes, spasmodiquement le moignon de l'épaule droite. Ces mouvements sont rapides et rappellent le tic. Cependant la malade peut les enrayer par sa volonté ; mais à peine son attention est elle distraite qu'elle recommence. On ne constate aucun tremblement de la mâchoire inférieure, comme cela s'observait il y a six ans. On ne voit pas non plus le tremblement vibratoire des doigts lorsqu'on fait étendre la main.

Les réflexes tendineux (rotuliens, achilléens, du poignet et du coude) sont exagérés. Pas de clonus

du pied. Les réflexes cutanés (abdominal et cutané plantaire) sont également exagérés. Le signe de Babinski fait défaut.

Ni troubles sphinctériens, ni troubles trophiques (escharres), ni troubles vaso-moteurs.

Poumon. — Le malade présente une certaine dyspnée, qui s'accentue pendant les efforts.

Du côté de l'*appareil digestif* il n'y a rien à signaler. L'appétit est bon, la digestion normale et les selles régulières.

Le *pouls* est fort, vibrant, bat à 110 à la minute.

Le *cœur* est normal.

L'examen du *sang* donne presque les mêmes résultats qu'en 1904. On y voit quelques mononucléaires et éosinophiles, mais ce sont les polynucléaires qui sont les plus nombreux.

L'examen des *urines* a été fait par M. René Durand licencié ès-sciences, pharmacien de 1re classe et remplissant à l'hospice de Brévannes les fonctions d'interne comptable. Voici le résultat de son examen :

Quantité en 24 heures : 1.000 centimètres cubes.

Réaction = acide

Densité = 1012.

Urée = 19 gr. 50 par litre.

Phosphate en P^2O^3 = 2 gr. 54 par litre.

Chlorures en Nacl = 8 gr. 30 par litre.

Azote $\frac{R = Az\ T}{Az\ U}$ 0 =, 89

Urobiline et son chromogène : néant.

Albumine = néant.

Glucose = néant.

Indoxyle = petite quantité;

Depuis déjà cinq ans elle a cessé d'être *réglée*.

En résumé la malade est particulièrement intéressante par ses déformations squelettiques multiples, relevant de troubles ostéomalaciques et par l'existence d'une paraplégie spasmodique légère. Celle-ci est bien moins prononcée qu'en 1904 ; mais la marche est impossible. Cette paraplégie est très vraisemblablement due à une compression médullaire par des neurofibromes de la moelle ou de ses racines. Les autopsies de Zinna, de Roux, de Saint-Etienne et celle de notre malade (obs. I) ont permis de constater des fibromes le long de la moelle et de ses racines ainsi qu'au niveau des ganglions rachidiens. Un autre point intéressant est l'existence chez la malade d'un névrome plexiforme derrière l'oreille gauche et l'apparition de crêtes osseuses au niveau de la boîte cranienne immédiatement au-dessous de ce névrome.

OBSERVATION III (Personnelle)

(Recueillie à l'hospice de Brévannes.)

F.., quatre-vingt-trois ans, menuisier, entre à l'hospice de Brévannes le 2 octobre 1908.

Antécédents héréditaires. — Son père, mort de pneumonie

à un âge avancé, portait des tumeurs multiples sur les téguments, mère morte d'une cardiopathie.

Grands-parents indemnes de tumeurs et de pigmentation.

Il a trois frères qui n'ont rien qui puisse faire songer à la maladie de Recklinghausen.

Antécédents personnels. — Enfant, le malade n'a pu marcher qu'assez tardivement. Rougeole et scarlatine dans la seconde enfance.

Depuis son extrême jeunesse il se rappelle des tumeurs cutanées multiples et de la pigmentation qui lui couvrent le corps. Ces tumeurs étaient les unes de taille très petite, les autres grosses comme des noisettes. Elles ont manifestement augmenté de volume depuis son enfance ; surtout au niveau du dos et de la jambe gauche où les tumeurs ont pris les dimensions d'un poing. Exerèse il y a vingt ans et aucune récidive par la suite.

Depuis trente ans il est sujet à une toux qui devient par moment fatigante et le fait beaucoup expectorer.

Depuis l'âge de vingt-cinq ans s'est développée une hernie inguinale gauche, et peu de temps après apparut une autre hernie de la région inguinale droite. On n'a pas tenté la cure radicale, la paroi abdominale ayant été considérée comme trop faible.

Etat actuel. — Il présente au niveau des téguments du tronc, du cou et des racines des membres une pigmentation constituée par un semis continu de petits points brunâtres. Les jambes et la face sont très peu atteints par cette pigmentation punctiforme.

En plus de ce pointillé on voit, étalées par place, con-

fluentes sur le tronc, clairsemées au niveau des membres, des taches pigmentaires, variant de la dimension d'une lentille à une pièce de cinq francs. Le contour en est irrégulier et leur disposition tout à fait asymétrique. De plus, il existe une grande tache, comme deux paumes de mains réunies, au niveau de l'aisselle droite.

La muqueuse du gland et les conjonctives sont indemnes de pigmentation. Au niveau de la face interne de la joue gauche, il est particulièrement intéressant de constater en regard de la deuxième grosse molaire supérieure, une *petite tache* arrondie, de la grandeur d'une petite lentille, et d'une teinte franchement brunâtre.

Le corps du malade est couvert de tumeurs molluscoïdes. Elles sont plus nombreuses au niveau du tronc où l'on compte soixante molluscum, que surle cou et à la racine des membres Dans l'ensemble de ces régions on constate la présence d'une trentaine de ces tumeurs. Sur le visage on en trouve trois autour de l'œil droit.

Au niveau de la région pariétale droite il s'en est développé une qui est pédiculée et d'une coloration rouge. Les jambes n'en présentent que trois ou quatre. Les pieds ainsi que les mains sont complètement dépourvus de productions molluscoïdes.

Sur quelques-unes d'entre elles on voit un petit point noir qui est l'orifice dilaté d'une glande cutanée. Ce point n'occupe pas toujours le centre de la tumeur.

Nulle part on ne perçoit de tumeurs le long des nerfs sous-cutanés.

Au niveau de la face interne de la jambe gauche on constate la présence d'une cicatrice blanc rosé. Elle est le résultat

de l'opération faite il y a vingt ans. On voit une cicatrice pareille, mais bien plus grande au niveau du bord interne de l'omoplate droite. Elle provient de l'ablation d'une grosse tumeur siégeant à ce niveau.

L'état général du malade est plutôt bon. Il se promène dans le parc sans aucune fatigue.

La paroi abdominale est très faible au niveau des régions inguinales. On les voit bomber à l'occasion du moindre effort. Les canaux inguinaux laissent passer une portion notable d'intestin grêle. Les hernies sont irréductibles.

Les doigts sont nettement hippocratiques.

L'intelligence de notre malade est médiocre. Il sait à peine lire et écrire, et en parlant il présente un bégaiement accentué et une absence de suite dans les idées.

Son cœur et son tube digestif ne présentent rien d'anormal.

Ses poumons sont le siège d'un fort emphysème de bronchite chronique. Dans les urines ni sucre ni albumine.

L'examen du sang nous a permis de constater chez ce malade une éosinophilie de 3 o/o.

En résumé, ce malade est intéressant par l'existence d'une petite tache au niveau de la face interne de la joue gauche, l'absence de récidives après l'ablation de deux tumeurs cutanées volumineuses, l'existence de troubles mentaux et la constatation d'un emphysème pulmonaire marqué et de hernie inguinale double et irréductible.

OBSERVATION IV (Personnelle)

(Communiquée obligeamment par notre excellent ami et collègue, M. le Dr Maurat, qui l'a recueillie à la Maison de Nanterre lors de son internat à cet hôpital. Nous avons pu voir nous-même la malade et vérifier la réalité des faits colligés dans cette observation.)

Mme L... Pauline, quarante-trois ans, modiste, entre à l'hôpital de Nanterre en mars 1908. Elle demande l'ablation de tumeurs siégeant sur les téguments de la face.

Antécédents héréditaires. — Sa mère est morte de péritonite, de nature indéterminée, à l'âge de soixante-sept ans.

Son père est mort à Nanterre à soixante-quinze ans, de maladie inconnue.

Neuf frères et sœurs, dont trois vivent encore.

Deux frères sont bien portants. Une sœur est morte récemment, à trente-sept ans, d'aliénation mentale. On ne trouve ni pigmentations ni tumeurs cutanées, aussi bien chez les frères et sœurs que chez les parents et grands-parents.

Antécédents personnels. — A deux ans, soignée aux Enfants-Malades d'une maladie qualifiée de sang tourné (?)

A deux ans et demi, une petite tumeur grosse comme une lentille, de coloration brunâtre, apparaît sur l'abdomen. Cette tumeur grossit d'année en année.

Les années suivantes apparaissent (annoncées quelque temps auparavant par des picotements) des tumeurs multiples au niveau des téguments du tronc d'abord, ensuite des membres.

A sept ans, sans altération de santé, apparaissent des plaques

de pigmentation, disséminées sur tout le corps. Depuis ce moment son visage serait devenu sombre et comme bronzé.

A quatorze ans, elle est soignée pour une fièvre typhoïde à l'hôpital Beaujon.

A partir de quinze ans, les tumeurs commencent à apparaître sur les téguments de la face.

Durant son enfance et surtout à l'époque de sa puberté, la malade a des migraines fréquentes jusqu'à deux fois par semaine, s'accompagnant d'embarras gastrique et de vomissements.

Réglée à dix-huit ans, ses règles ont été d'abord fort irrégulières.

A vingt-deux ans, enfant né à terme qui vit quatre mois. Il ne présentait aucune pigmentation ni tumeur. La malade n'a remarqué à l'occasion de sa grossesse aucune poussée nouvelle de tumeur ou de plaques pigmentaires.

Tout de suite après ses règles deviennent régulières pour cesser de l'être quelques mois après.

A vingt-huit ans, une des tumeurs, la plus ancienne en date, celle qui siégeait sur l'abdomen, acquiert un tel volume qu'elle gêne la malade, qui demande son ablation. Opérée à l'Hôtel-Dieu, le poids de cette tumeur atteignait les 500 gr.

A cette époque on lui fit prendre pendant vingt jours de l'arsenic. C'est d'ailleurs de toute sa vie le seul traitement arsénical qu'elle ait jamais suivi.

Depuis ce moment les autres tumeurs ont continué à se multiplier et la teinte du visage devient de plus en plus foncée.

A partir de trente ans la vue de la malade baisse sensiblement. Il existe une taie sur la cornée droite.

A trente-cinq ans, la malade voit brusquement survenir des douleurs lombaires paroxystiques très intenses, s'accompagnant de troubles gastro-intestinaux. Vomissements, diarrhée. Cet état persistait vingt-quatre à quarante-huit heures et se reproduisait jusqu'à deux fois par semaine. Ces crises douloureuses se renouvelèrent pendant quatre ans, puis disparurent complètement. Depuis la même époque la mélanodermie du visage s'est de plus en plus accusée. Du côté de la force musculaire il existe un certain degré d'asthénie. Cependant elle a continué jusqu'ici son métier de modiste.

Aspect général. — La malade est de petite taille et peu musclée. Il n'existe aucun autre stigmate de dégénérescence physique : pas de voûte palatine ogivale, pas de scoliose. Les cheveux sont noirs, parsemés de quelques cheveux blancs.

A l'examen de ses téguments on trouve environ deux cents tumeurs cutanées, sans compter les légères élevures à peine appréciables qui couvrent les téguments de toute part. La couleur de la peau à leur surface est normale pour la plupart d'entre elles ; au niveau de quelques-unes elle est violacée. Une d'entre elles qui se trouve à la partie droite de l'hypogastre présente une peau plissée et rugueuse et de couleur foncée.

Par son poids elle entraîne la peau de l'abdomen qui retombe en besace devant l'aine gauche, le pubis et la partie supérieure de la cuisse gauche. Elle a vaguement la forme d'un cône aplati à pointe arrondie inférieure placée au-devant du triangle de Scarpa, et à base supérieure s'étendant de l'épine iliaque antéro-supérieure droite à l'ombilic. Sur la face antérieure de cette tumeur on voit une large cicatrice, reliquat de la première tumeur qui se trouvait au même niveau et qui fut enlevée il y quinze ans à l'Hôtel-Dieu.

A la surface d'un grand nombre de ces tumeurs, on aperçoit un point grisâtre par lequel on fait sourdre à la pression une quantité plus ou moins grande d'enduit sébacé.

Quant au volume on trouve tous les degrés depuis la tumeur à peine appréciable, jusqu'à la tumeur du volume d'un œuf d'autruche. Il existe une tumeur à la face interne de la jambe gauche qui a les dimensions d'une grosse orange et se rattache à la peau par un large pédicule. C'est la plus volumineuse des tumeurs molluscoïdes et mérite par conséquent le nom de « tumeur royale ».

Une autre, grosse comme une figue, et également sessile, se voit en arrière sur la ligne médiane au niveau des quatrième et cinquième vertèbres dorsales.

La plus volumineuse de toutes est celle de l'hypogastre. Mais il s'agit là de dermatolyse qui est le résultat d'un névrome plexiforme sous-jacent. Des molluscum nombreux de la dimension d'une noisette se trouvent snr les fesses, les lombes, le thorax, l'abdomen, le cuir chevelu et quelques-uns sur la face (ces derniers au nombre de sept) et siégeant au front, aux joues droites et gauche, à la lèvre supérieure et au menton. Les membres supérieurs et inférieurs n'en sont pas exempts ; mais le nombre des tumeurs à leur niveau est bien restreint et d'autant plus qu'on se rapproche des extrémités des membres.

La dos des mains et des pieds ainsi que les faces palmaires et plantaires ne présentent pas de molluscum. On n'en trouve pas sur les muqueuses qui sont accessibles à l'examen.

Les plus petites de ces tumeurs apparaissent nettement intradermiques. Les plus grosses sont sous-cutanées, présentant, en un ou plusieurs points, des adhérences au derme. Souvent ces adhérences se trouvent au centre de la tumeur. La consistance

de ces productions est le plus souvent molle. Cette mollesse est surtout grande pour la tumeur du dos au niveau de la quatrième vertèbre dorsale. Quelques-unes apparaissent à la palpation, quand on les prend latéralement comme des gros grains de plomb, enchâssées dans le derme, alors qu'en les palpant directement d'avant en arrière les tumeurs sont dépressibles. D'autres offrent une consistance plus dure ; elles sont fibreuses et ont une forme bosselée et irrégulière. La tumeur de la jambe gauche est assez ferme. Quant au repli cutané qui pend devant la région inguinale droite, il est d'autant plus ferme qu'on se rapproche de la base d'implantation. En le prenant entre le pouce et les autres doigts on a la sensation de nodosités et de cordons courant dans tous les sens.

Elles sont indolores à la pression, pas de troubles de la sensibilité à leur niveau. La piqûre, le toucher, le froid et le chaud sont bien perçus.

A l'examen attentif on ne trouve pas de tumeurs sur le trajet des nerfs, même aux lieux d'élection de ces tumeurs : creux poplité, triangle de Scarpa, face antérieure de la cuisse creux proplité, face antéro-intérieure de l'avant-bras.

Troubles pigmentaires. — Toute la surface cutanée, sauf le dos des pieds et le tiers inférieur des jambes présente une coloration générale brun clair. De plus, la peau présente des taches plus foncées, de toutes dimensions. Les plus nombreuses sont punctiformes. Les plus grandes vont jusqu'à la grandeur de la pièce de 5 francs et même de celle d'une paume de main. Leur teinte est très variée, allant depuis la teinte café au lait clair, jusqu'au brun foneé. Les taches les plus nombreuses sont localisées sur le dos. A ce niveau la peau apparaît comme tigrée, tellement elles sont nombreuses. Au niveau des quatrième et sixième

vertèbres dorsales, sur la ligne médiane et atteignant de chaque côté le bord spinal de l'omoplate, se trouvent deux zones à contours très irréguliers et d'une couleur blanc rosé. Elles rappellent les taches de vitiligo ; mais elles ne sont en réalité que les endroits où la peau a gardé sa couleur normale.

La peau de la *face* et du *cou* présente une couleur uniformément terreuse et foncée, sans taches pigmentaires, et donnant à la malade un masque d'addissonisme.

A 1 centimètre environ de la racine des cheveux, la peau réapparaît de teinte blanc rosé. On trouve en plus à la muqueuse de la *face interne de la joue* gauche, à peu près en face de l'interligne dentaire des prémolaires supérieures et inférieures (quand les mâchoires sont réunies) une *tache pigmentaire café au lait ovalaire à grand axe horizontal ayant 2 centimètres de long environ.* La peau de la face dorsale des *poignets et des mains* présente également une teinte uniformément terreuse.

Les ongles sont de coloration normale.

Les crises douloureuses des lombes et de l'abdomen et les troubles gastro-intestinaux, qu'a présentés autrefois la malade, joints à la pigmentation de la muqueuse buccale et à la teinte uniformément obscure de la face, du cou et des mains, nous donnent à penser à la coexistence possible du syndrome addisonien, qui se manifesterait à l'état fruste et incomplet.

La force de la malade n'a jamais été grande : la sensation de fatigue arrive assez rapidement, mais elle ne présente pas l'asthénie si caractéristique des addisoniens.

Pas d'incoordination des mouvements. La marche est normale. Les réflexes tendineux et cutanés normaux. Pas de troubles subjectifs ni objectifs.

Pas de frigidité sensuelle. L'intelligence est normale : les réponses sont vives et nettes, la mémoire est lucide, la lecture et l'écriture sont correctes.

Urines. — Quantité des vingt-quatre heures : 1.300-1.600 grammes.

Léger nuage d'albumine qui ne disparaît pas par le régime lacté. Pas de symptôme de brightisme. Pas de sucre. Pas de pigments biliaires ni d'urobiline.

Poumons. — Normaux, pas de tuberculose pulmonaire.

Cœur. — Normal. Pression artérielle examinée au sphygmomanomètre est de 14.

Foie, rate. — Normaux.

Pas de micropolyadénopathie généralisée.

En résumé, cette observation présente comme points intéressants la constatation chez la malade de plusieurs signes d'insuffisance surrénale (mélanodermie, pigmentation des muqueuses, troubles gastro-intestinaux), et l'apparition d'une récidive *in situ* à la suite de l'ablation du névrome plexiforme de l'hypogastrie.

XIV. — CONCLUSIONS

1° L'affection que nous traitons ici a été tour à tour appelée : neurofibromatose généralisée, maladie de Recklinghausen, et fibromatose généralisée. Aucun de ces termes n'est complètement satisfaisant. En effet, bien avant Recklinghausen l'affection était déjà connue et cet auteur n'a découvert que le troisième signe de la triade symptomatique, signe qui mérite de prendre son nom. Le nom de neurofibromatose généralisée ne répond pas à tous les cas, car si le processus fibromateux se localise assez souvent dans la gaine des nerfs, il n'est pas douteux qu'il se développe d'autres fois autour des glandes cutanées sans affecter aucun rapport avec les nerfs cutanés. Ceux-ci sont souvent absents de la tumeur ; d'autres fois, ils existent, mais ils ne participent en rien à la production fibromateuse. On voit une bourse de clivage entre les éléments du fibrome et le périnèvre. Les nerfs sont simplement englobés dans la tumeur, dont ils occupent les parties périphériques. Le nom de fibromatose généralisée est également insuffisant si l'on tient compte du résultat de l'autopsie de notre malade (obs. I) : les tumeurs du tube digestif étaient

manifestement des *fibromyomes*. Il en résulte que l'appellation définitive et exacte de l'affection reste à trouver.

2° Les taches pigmentaires peuvent s'observer sur les muqueuses quand on les recherche systématiquement (obs. IV et III). Elles sont moins fréquentes que sur la peau. Elles accompagnent ou non d'autres signes d'insuffisance surrénale.

La mélanodermie diffuse est une des modalités de la pigmentation cutanée. Elle est signalée assez souvent (obs. IV).

Ces signes surajoutés à l'asthénie fréquente, aux douleurs lombo-abdominales et aux troubles gastro-intestinaux, indiquent une participation possible des capsules surrénales ou de la portion du sympathique avoisinant ces glandes à sécrétion interne.

3° Les tumeurs le long des nerfs peuvent faire défaut à l'examen clinique, alors que l'autopsie permet de les découvrir en grand nombre (obs. I).

4° Les déformations osseuses au cours de la neurofibromatose sont relativement rares. Elles n'atteignent pas seulement le thorax, comme quelques auteurs l'ont prétendu, mais peuvent s'observer sur tous les points du squelette. Les déformations sont dues à des phénomènes d'ostéomalacie (obs. II).

5° Le tissu fibromateux qui envahit les nerfs périphériques et craniens, les racines rachidiennes et leurs ganglions, rappelle de tous points le tissu de *sclérose*. Ce processus envahit les gaines des nerfs, atteint un volume plus grand que ces derniers et fi-

nit par se substituer aux faisceaux nerveux. L'aspect de ce processus n'est pas celui d'une tumeur, contrairement à ce qui se voit au niveau du derme et sur le tube digestif, où l'on a dans le premier l'aspect d'une tumeur fibromateuse et dans le second celui d'un fibromyome. Il ressort encore de l'examen histologique des tumeurs nerveuses que l'élément noble, le faisceau nerveux, se laisse par endroits *complètement détruire* (Autopsie du malade obs. I).

6° La constatation de fibres musculaires lisses au niveau des tumeurs du tube digestif rencontrées à l'autopsie du malade (obs. I) vient fortement étayer l'*origine mésodermique* de l'affection. Ainsi tous les éléments du mésoderme sont en souffrance et il y a hyperplasie aussi bien du tissu conjonctif que du tissu musculaire lisse. L'analogie est véritablement frappante avec la constitution des fibromyomes utérins.

7° La nature intime de l'affection nous échappe complètement. S'agit-il d'un agent infectieux, peu virulent, envahissant l'organisme à toute époque de la vie et pouvant se transmettre héréditairement ? Cette nature infectieuse est encore loin que d'être démontrée.

8° Lorsque le malade présente des signes évidents d'insuffisance surrénale il est indiqué de lui administrer de la substance surrénale desséchée, à la dose de 0gr. 50 à 1 gramme par jour.

9° L'ablation des névromes plexiformes s'impose toutes les fois que ceux-ci sont gênants ou disgra-

cieux. L'exérèse doit être aussi large que possible sous peine de voir récidiver la tumeur. Cette récidive s'est vue chez notre malade (obs IV).

Vu : le président de la thèse,
A. GILBERT

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

1814 *Walther*.— Ueber die angeborene Pathangetth Wülste und andere Bildungsfehler, Landshut. Des tumeurs graisseuses de la peau, congénitales, et autres difformités, 1814.

1824 *Hessebbach*. — Beschreibung, der pathologischen Prœporate der Wurtzburger Sammlung Griessen. Relations des préparations pathologiques de l'Académie de Wurtzburg. Griessen, 1824.

1840 *Tilesius*. — Jacobwitsh dissertatio. Hist. pathol. singentes, turpitud. Lepsiœ, 1840.

1840-41 *Hale-Thomson*. — The Lancet., t. III, p. 256, 1840-1841.

1847 *Virchow*. — Arch., 1847, p. 226.

1849 *Smith* (B.). — Tratatise on the pathol. diagnostic and treatment, of neuroma. Dublin, 1849.

1853 *Houel*. — Mémoire sur le névrome. Soc. de chirurgie, t. III, 1853.

1858 *Hecker*. — Die Elephantiasis oder lepra-arabici, 1858.

1860 *Sangali*. — Storia dei tumori, 1860. Observ. in Recklinghausen, p. 82.

1862 *Hitchcoh*. — Amer. journ. of med. Sc., 1862, p. 220.

1863 *Virchow*. — Pathologie des tumeurs, t. I, p. 867.

1865 *Hébra* et *Pick*. — Wiener med. Wochensch., 1865, n° 19.

1867 *Margerin*. — Névrome plexiforme. Th. de Paris, 1867.

1873 *Murray*. — The Lancet, mars 1873. Gaz. hebd., p. 221, (1873).

1875 *Rumon*. — Neurofibromatose généralisée. Thèse de Paris.

1875 *Guyot*. — Bull. de la société méd. des hôpit., 22 janv. 1875.

1875 *Atkinson*. — New-York. med. Journ., t. II, p. 601, 1875.

1876 *Winiwarter*. — Arch. fur. path. anat., 1876.

1879 *Balzer*. — Neurol. multiple. Soc. biologie, 25 janv. 1879.

1880 *Besnier*. — Dermatofibromes. Ann. de dermat., et syph.

1880 — Dermatomyomes, id., p. 25., 1880.

1882 *Marfan*. — Arch. de Tocologie de 1882.

1872 *Recklinghausen*. — Ueber die multiplen fibroma der. Haut. und. ihre beziehungzu den multiplen neuromen. Berlin. Annales de derm. et syphil., 1882, p. 490, analyse in thèse de Boudet.

1882 *Modzejewosky*. — Multiple angeborene fibromato molluscum. Berl. Klin. Woch., p. 627, 1882.

1883 *Lannois* et *Variot*. — Etude sur les névromes multitiples. Rev. de Chirg., p. 409, 1883.

1883 *Hudenlang* et *Baümler*. — Névromes multiples de la moelle et des nerfs périphériques. Berl. Klin. Woch., 29 oct. 1883.

1883 *Arnozan* et *Priolean*. — Dermatose, fibromes congénitaux généralisés. Ann. de dermat. et syph. 1883, p. 688.

1883 *Boudet*. — Contribution à l'étude du flbroma-molluscum. Th. de Paris, 1883 1884, nº 96, vol. III.

1884 *Wallis* (C.). — Fall. of. multipla neurofibrom fœrenant. med. sarkom biedning. Hygica XLVI, 9, p. 545, 1884. Anal. neurol. Cabl., 1885, p. 59.

1885 *Lahmann*. — Die multiplen Fibrome in ihre beziehung der neurofibromen. Virchow's. Arch., 1885, Bd. Ci., p. 764, 1892, t. V.

1885 *Arnozan*. — Névrome plexiforme. Journ. de méd. de Bordeaux, 10 septembre 1885. Anal. Hayen, 1886, p. 274.

1885 *Kyrieleis*. — Ingug. Dissert. Gœttingen, 1885.

1885 *Lerefait*. — Contribution à l'étude des altérations morphologiques des néoplasmes et surtout du fibrome molluscum. Th. de Paris, 1885.

18 6 *Courvoisier*. — Die Neurome. Bâle, 1886, p. 274.

1887 *Krause* (Piéder). — Ueber maligne neurome und des Vockommen von Newenfasen in deutelben. Habitations schrift. Leipzig, 1887.

— Anal. Neurol. Cbl., 1887, p. 305.

1887 *Bogobusky* (Alex.). — Taches pigmentaires de la peau. Th. de Berne, 1887.

1887 *Fayne.* — Brit. med. journ., mai 1887, p. 1098. Rev. de Hayem, 1889,, vol. XXXIII, p. 108. Pathologie transact., 1887, p. 69.

1887 *Philipson.* — Beitræg zur lehre von fibroma molluscum. Virchow's. Archiv. t. X, 1887.

1587 *Grosch* (J.). — Studien über das Lipom. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 1887, t. XXVI, p. 307.

1887 *Krause.* — Ueber maligne neuroma, 1887.

1888 *Groh.* — Ein Fall. von fibroma molluscum. Wiener med. Blatter, n° 14.

1889 *Westphalen* (H.). — Multiple fibrome der Hant der Nerven und ganglion mit Ueber gand in sarcom. Arch. f. pathol. anat. C. XIV. Anal. Hayem, 1889. p. 43.

1889 *Bergmann.* — Freid vereinegung des chirurgen. Berlin, 18 nov. 1889, p. 1133. Berl. Klin. Woch, 1889, p. 1133, n° 52.

1889 *Laurent* (Em.). — Nevromes multiples. France médicale, 6 juillet 1889, p. 905.

1889 *Schlange.* — Berl. Klin. Woch., n° 6, p. 122.

1889 *Hansemann.* — Deut. med. Woch., 1889, n° 6, p. 122.

1890 *Moses.*—Fibromes multiples héréditaires avec éléphantiasis. Sem. med., 10 nov. 1890.

1890 *Jordan* (Max.). — Pathologisch anatomische Beitræge zur éléphantiasis congenita ziegler's Beitæge, 1890, t. VIII, p. 71.

1890 *Hugues.* — Nævi pigmentaires. Th. de Paris, 1890.

1890 *Herczel.* — Ueber fibrome und sarcome der peripheren nervem. Beitr., z. pth. anat. und. z. atggem. Pathol. von Ziegler, 1890.

1891 *Hallopeau.* — Leçons sur les maladies cut. et syph. et les nævi. Progrès médical, 11 juillet 1891.

1891 *Plucker.* — Ann. soc. méd. chir. de Liège, 4 avril 1861, cité par Marken.

1891 *Cimmino* (B.). — Su di un caso di fibromi multipli cutaneïcon metamorfosi sarcomatosa Giornale. Italiano delle malattie veneru e della pelle, mars 1891.

1891 *Audry* et *Lacroix.* — Névromes plexiformes et pachydermies névromateuses. Lyon méd., 1391, p. 109-145, n° 21,

1892 *Broca* (A.). — Traité de chirurgie de Duplay et Reclus, 2e édition, 1892.

1892 *Meslet*. — Contribution à l'étude des névromes plexiformes. Th. de Bordeaux, 1892.

1892 *Grindon* (Joseph). — Cas de fibrome molluscum multiples. Saint-Louis médical.Faktnigtly, I, 11, 1892.

1892 *Arnozan*. — Gangl. nerv. de format. path. dans le névrome plexif. Soc. pour l'avanc. des sciences, 1892.

1892 *Alsberg*. — Th. de Berlin, 1892.

1893 *Collet*. — Soc. des sc. méd. de Lyon, 29 nov. 1893.

1893 *Tietze*. — Beitræg zur Kenntniss des rankenneuroms. Arch. f. klin. chir., XLV, 2, p. 236, 1893.

1893 *Kohtz*. — Inaug. diss. Kœnigsberg, 1893.

1893 *Reynolds* et *Collie*. — Névromes multiples pathologigical society, 1893.

1893 *Audibert* (Dr), *Caille*, *Dubouquet* et *Legrain*. — Fibrome molluscum généralisé. Ann. de dermat. et syph., 1893, p. 451.

1894 *Brigidi*. — Multiple neurofibrome der peripherichem. Hautmid Muskelnerven mit fibroma-molluscum.

— Monatchefte für prakt. dermatol., 1894, 15 août et 1er septembre.

1894 *Collet* et *Lacroix*. — Névrome plexiforme de la face. Malformation congénitale de la face et du crâne avec éléphantiasis des parties molles. Gaz. hebd. de méd. et chir., janvier 1894, p. 50.

1894 *Tellier* et *Pollosson*. — Névrome plexiforme de la fesse. Soc. sc. méd., Lyon, 1894.

1894 *Picqué*. — Contribution à l'étude des névromes plexiformes. Thèse de Lyon, 1894.

1894 *Jeanselme* et *Orillard*. — Contribution à l'étude des malf. cong. de la peau et de l'hypoderme. Rev. de chirurg., janv. 1894, p. 505.

1894 *Ramakers* et *Vincent*. — Névromes plexiformes de la tête et du cou. Extirpation. Guérison. Arch. provinc. de Chir., 1894, p. 506.

1894 *Gaston*. — Nævi-vasculaires zoniformes avec troubles trophiques consécutifs. Soc. dermat., 14 juin 1894.

1894 *Tichoff* et *Timofeff*. — Ann. russes de chirurg., 1894, p. 719.

1894 *Spietschka*. — Ueber soyenannie nerven nœvi. Arch. dermat. an. et syph., 28, 1, 1894.

1895 *Landowski*. — D'une maladie caractérisée par la pré-

sence de tumeurs cutanées et des nerfs, de pigmentation de la peau accompagnant un ensemble particulier. Thèse de Paris, n° 50, vol. XX. Gaz. des hôpit., 1894.

1894 *Brigidi.* — Multiple neurofibrome der peripherischen.Haut. med. musckel,nerven mit fibroma molluscum. Monats. für prackt. dermat , 1894. n° 455, t. XIX.

1895 *Schönberg* (Albert).—Beitrage zur Kenntnis des papilloma neuropathicum. Deutsche med. Wochenschr., 1895, n° 22, p. 350.

1895 *Hansemann.* — Neurof. multiples. Berl. klin Woch., 1895, n° 30, p.602. Rev. de Hayem, 1896, t. LXVIII p. 631. Sem. méd., 1895, p. 308.

1895 *Picqué.* — Revue de neurologie, 1895, p. 505.

1895 *Jacqueau* et *Rollet.* — Névrome plexiforme. Soc. des sc. méd. de Lyon, 4 déc. 1895.

1894 *Israël.* — Malformation congénit. de la face par des névromes plexif. Soc. méd. Berlin, 1895.

1895 *Rackmaninoff.* — Un cas de fibromyomes multiples des nerfs et de la peau.Rev. de méd. russe,1895,n° 1. Rev. de neurologie, 1896, p. 172.

1895 *Kœnig.* — Neurofibromen und elephantiasis. Berlin Klin.Woch., 1895, n° 36, p. 798. Rev. de Hayem, 1895, t. XLVIII, p. 631.

1895 *Girard.* — Molluscum, tumeurs multiples. Soc. méd. de Grenoble, 10 déc. 1895.

1895 *Adénot.*—Névromes plexiformes de la partie inférieure de la jambe avec malformations et pigmentation de la peau. Lyon, méd., 1895, p. 391-396, 24 mars.

1895 *Green* (P.-K.)— Case of molluscum fibrosum. Lancet, 1895, 20 avril.

1895. *Rollet* et *Jacqueau.*— Névrome plexiforme de la paupière. Soc. des sc. méd. de Lyon méd., 1895, t. VIII, p. 578-604.

1896 *Delore et Poncet.* — Un cas de neurofib. gén. avec xanthome. Soc. méd. Lyon, 1896.

1896 *Barot.*— Neurof. gén. familiale. Soc. anat.et phys.Bordeaux, 13 juillet 1896.

1896 *Audain.*—Fibromes rédicivants d'origine traumatique. Soc. de Chir., 3 juin 1896.

1896 *Marie* (P.) — Clinique médicale, 1896. Leçons de l'Hôtel-Dieu, 1894-1895.

1896 *Landowski*. — Neurofibromatose généralisée. Gaz. des hôpitaux, 1896, p. 946.

1896 *Delore*. — Neurofibromatose cutanée avec xanthome du bras. Gaz. des hôpitaux, 28 avril 1896, no 50, p. 516. Revue de neurologie, 1896. Ann. de dermat. et syphil., 1898, p. 238.

1896 *Branca*. — Neurofibromatose intestinale. Bull. de la soc. de Biologie, 26 déc. 1896, p. 1.124.

1896 *Chipault*. — Neurofibromatose généralisée congénitale du feuillet ectodermique. Travaux de neurologie chirurgicale, 1896. Deux cas de neurofibromatose du cuir chevelu. Tribune méd., juin 1896, nos 23 et 24. Revue de neurologie, p. 622.

1896 *Marie* (P.) et *Bernard* (H.). — Neurofibromatose généralisée. Soc. med. des hôpit. de Paris, 21 fév. 1896. Gaz. des hôpitaux, 1896, p. 203.

1896 *Barot*. — Journ. de méd. de Bordeaux, 2 août 1896.

1896 *Finotti*. — Arch. f. pathol. anat., 1896. CXLIII, 1.

1896 *Thomson*. — Brit. med., journal, 1896.

1896 *Chauffard* et *Ramond*. — Dermofibromatose pigmentaire ou neurofibromatose généralisée. Mort par adénomes des capsules surrénales. Soc. méd. des hôpit. de Paris, 1896. Bull. méd., 1896, p. 1119. Gaz. des hôpit., 1896.

1896 *Baylac* et *Fabre*. — Arch. méd. de Toulouse, oct. 1896.

1896 *Ramond*. — Un cas de neurofibromatose. Ann. de dermat. et de syphil., 1896, p. 1370.

1896 *Feindel*. — Sur quatre cas de neurofibromatose généralisée. Thèse de Paris, 1896-1897, vol. XVI.

— Revue de neurol., 1897, p. 35.

— Ann. de dermat. et de syph., 1897. p. 911.

1896 *Oriot*. — Contribution à l'étude de la neurofibromatose. Th. de Paris, 1896-1897, vol. XXXIV.

— Ann. de dermat. et de syph., 1897, p. 912.

1897 *Furet*. — Soc. fr. d'ot. de laryng. et de rhin., mars 1897.

1897 *Hanis*. — Austr. méd. Gaz., 1897.

1897 *Bonnard*. — Neurofibromatose. Lyon méd., 1897.

1897 *Taillefer*. — Fibromes multiples et congénitaux de la peau. Progrès médical, 25 décembre 1897.

1897 *Faure*. — Sur un cas de neurofib. généralisé. Soc. d'anat. et physiol. Bordeaux, 20 novembre 1897.

1897 *Begouin.* — Névrome plexiforme. Soc. d'anat. et physiol. Bordeaux. 5 avril 1897.

1897 *Péan.* — Un cas de névromes généralisés. Acad. méd., 1897.

1897 *Bungner.* — Ueber allgemeine multiple neurofibrome des peripherischen nerven sytems und des sympathicus. Kongres der deutschen gesellschaft. f. chir. 21-24 avril 1897.

— Anal. id. deutsch. medizinal zeitung, 1897, p. 442.

1897 *Sick* (P.). — Zur lehre van den gewebs hypertrophien mil beteiligung des nerven.systems.Deutsch ztischr. f. chir., 1897, t. LXVII.

1897 *Garofalo* (A.). — Sulla sindrome di Recklinghausen, fibromatose generalizzata pigmentaria. Bull. della soc. Lancisiana degli ospedali di Roma, 1897, t. XVII.

1897 *Le Bruns.* — Die geschwülste des nerven systems. Berlin, 1897.

1897 *Bunger.* — Ueber allgemeine multiple neuro-fibrome des peripherischen, nerven systems und des sympathyens. An. in Deutsch. med. zeit., 1897, p. 442.

1897 *Lafforgue.* — Le névrome plexforme de la paupière supérieure. Etude clinique et étiologique. Thèse de Lyon, 10 février 1897.

1897 *Vincent* et *Delore.* — Un cas de neurofibrome généralisé. Soc. méd. Lyon, 1897, 29 mars.

1897 *Spillmann.* — Trois cas de neurofibr. généralisés. Soc. méd. Nancy, 21 juillet 1897.

1897 *Mossé* et *Cavali.*—Tumeurs multiples de l'encéphale et de la moelle allongée, neurofibromatose centrale. Congrès fr. des méd. neurol. et alién. de Toulouse, 1897.

— Revue de neurologie, 1895, p. 456.

1897 *Pétren.* — Beitrage zur Benntrick der multiplen allgemaneuroman. Nord. med. ant.,1897, n° 10, p. 30.

1897 *Etienne.* — Nœvi et rapports avec territoires nerveux. Nouvelles Iconogr. de la Salpêtrière, 1897.

1897 *Faivre.* — Fibromatose généralisée. Soc. d'anat. et phys. de Bordeaux, 1er mars 1897.

1897 *Péan.* — Névromes généralisés, résection d'une grande partie des nerfs médian et cubital, rétablissement des fonctions motrices et sensitives. Acad. de méd., 1897. Gaz. des hôp., 1897, n° 10. Rev. de neurol., 1877, p. 150.

1897 *Taillefer*. — Fibromes multiples de la peau. Progrès médical, 25 décembre 1897, p. 474.

1897 *Vezeley*.— Neurofibromatose généralisée. Soc. des méd. tchèques de Prague, 5 juillet 1897. Revue de neurol., 1897, p. 682.

1897 *Iehl*. — Dermofibromatose pigmentaire généralisée et de ses rapports avec la neurofibromatose pigmentaire généralisée. Thèse de Paris, 1897-1898, n° 301, p. 22.

1897-1898 *Hoisnard*. — Contribution à l'étude de la neurofibromatose généralisée. Th. de Paris, 1897-1898, n° 464 t. XX. Gaz. hebd. de méd. et de chirurg, 1898, n° 97, p. 1 159.

1898 *Menke*. — Névrome plexiforme. Soc. méd. Berlin, mai 1898.

1898 *Knauss*.— Sur les névromes vrais. Virchow's Archiv. 1898, t. CLIII.

1898 *Péhu* et *Poncet*. — Neurof. gén. calcaire. Soc. méd. de méd. de Lyon, 1898.

1898 *Gautier*. — Thèse de Lyon, 1898-1899.

1898 *Leredde* et *Berteraud*. — Neurofibromatose cutanée. Gaz hebd. de méd. et de chirurg., 1898, n° 6.

1898 *Jeanselme*. — Etude histol. sur un cas de malad. de Reckling. Soc. de dermat. et syphil., 10 nov. 1898.

1898 *Thiburge*. — Maladie de Recklinghausen (neurofibromatose généralisée sans tumeurs fibromateuses). Soc. méd. des hôpit. de Paris, 1898.

— Gaz. hebd. de méd. et de chirurg., 1898, n° 16, p. 186.

1898 *Zinna*. — Fibromatose multipliæ dei gangle spinale, cou sclerose laterale amitrofica. Giorn. dell' Assoc. des med. et natur, an VII, punctata 4, napoli. Analys in clin. méd. n° 14, p. 53.

— Revue de neurol., 1828, p. 489.

1898 *Delore* et *Bonne*. — Neurofibromatose et névrome plexiforme. Gaz. hebd. de méd. et de chir., 27 mars 1898 n° 25, p. 289.

— Annal. de dermat. et de syphil., 1898, p. 73.

1898 *Spillmann* et *Etienne*. — Six cas de neurofibromatose (neurofibromatose médullaire et périphérique). Gaz. hebd. de méd. et de chir., 1898, n° 57, p. 672.

1897-98 *Spillmann*. — Neurofibromatose généralisée. Faculté de méd. de Nancy, 21 juillet 1897.

— Revue de neurol., 1898, p. 114 et 115.

1898 *Feindel* et *Oppenheim*. — Sur les formes incomplètes de la neurofibromatose. Archiv. gén. de méd., 1898, p. 79 et sq.

1898 *Gaucher*. — Traité des maladies de la peau, 1898, t. II, p. 222.

1898 *Dupin* et *Dieulafé*. — Un cas de neurofibromatose généralisée. Gazette des hôpitaux de Toulouse, 6 août 1898.

1898 *Borst*. — Un cas de neurome ganglionnaire vrai. Sitzung Berichte de Phys. med. Gesell. z. Wurtzburg, 1898, n° 8.

1898 *Jaume* et *Matas*. — Névrome d'un rameau terminal du sciatique poplité externe : extirpation. guérison. Revista Ballear de Ciencias et Sigle medico, 19 juin 1898, p. 392.

1898 *Krauss*.— Sur le névrome vrai. Archiv. f. pathol. anat., 15 juillet 1898.

1898 *Girard*. — Transformation de molluscum et de nævi en sarcomes et épithéliomes. Dauphiné méd., 1898, n° 1.

1898-99 *Janselme*. — Etude histologique d'un cas de maladie de Recklinghausen. Soc. de dermat. de syph., 10 nov. 1898.

— Rev. de neurologie, 1899, n° 9, p. 344.

1898-99 *Thiberge*. — Un cas de maladie de Recklinghausen. Soc. de dermat. et de syph., 10 nov. 1898.

— Revue de neurologie, 1899, n° 9, p. 344.

1899 *Adrian*. — Neurofibromatose multiple de la peau. Ann. de dermat. et de syph., t. X, avril 1899, n° 4, p. 126.

1899 *Merhen* (P.). — Beitræg, zur. Keuntmiss des fibroma molluscum. Wiener. Klin. Woch., 1899, 10, 17 et 24 août.

1899 *Marie* et *Couvelaire*. — Neurofibromatose généralisée, Bull. de la Soc. méd. des hôpit., 7 déc. 1896. p. 921.

— Revue de Neurol., 1900, p. 919.

1899 *Bard*. — Anatomie pathol., 2e édit., 1899.

1899 *Poisson* et *Vignaud*. — Neurofibr. génér. et névrome plexif. du cuir chevelu. Mort causée par la dégénérescence sarcomateuse de quelques-unes des tumeurs. Gaz. méd., Nantes, 21 fév. 1896.

1899 *Labouverie*. — Thèse de Paris. Presse médicale, 14 oct. 1899, p. 105.

1899 *Lévy*. — Deux cas de neurofibromatose généralisée. Lyon méd., 18 juin 1899, p. 220-223.

— Revue de neurol., 1899, p. 636.

1899 *Mériel*. — Neurofibromatoses cutanées et profondes. Soc. méd. de Toulouse, mars 1899.

1899 *Tobiesen*. — Ueber elephantiasis congenite hereditaria fuhrb. f. Kinderheill, 1896, t. LXIX.

1899 *Drasche* (A.). — Ueber senile osteomalacie. Prag med. Woch., 1899, 8 avril.

1899 *Giordano*. — Une varieté rare de tumeur de la jambe (neurolipome plexiforme). Gazz degli ospedali edelle Cliniche, n° 145, p. 1544, 3 déc. 1899.

1899 *Sodan*. — Ueber die beziehungen der pigment. maler. zur. neurofibromatose. Arch. f. Klin. Chir., 1899, t. LIX, fasc. 2.

1899 *Schmidt*. — Névrome vrai du sympathique contenant des cellules ganglionnaires. Arch. f. pathol. anat. u. phys. u. f. klin med. de Warchow. Bd. 115. H. 3, 1899.

1899 *Poisson* et *Vignaud*. — Neurofibromatose généralisée et névrome plexiforme. Gaz. méd. de Nantes, 11 fév. 1899. Revue de neurol., 1899, p. 575.

1899 *Popper*. — Mélanose lenticulaire congénitale. Wiener med. Wochens, 21 janv. 1899.

1899 *Andry* et *Lévy*. — Deux cas de neurofibromatose généralisée. Soc. des sc. méd. de Lyon. Séance du 26 avril 1899. Prov. méd., 29 avril 1899, n° 17.

1899 *Kœppelin*. — Un cas de neurofibromatose généralisée. Soc. sc. méd. de Lyon, séance du 26 juillet 1899.

1899 *Vallas*. — Sur un cas de sarcome cutané avec lipomes sous-cutanés multiples. Discussion Augagneur, Gangolphe. Société des sc. méd. de Lyon, séance du 29 juin 1899.

— Province méd., 8 juillet 1899.

1899 *Feindel* et *Froussard*. — Dégénérescence et stigmate mentaux. Malformation de l'ectoderme. Myoclonique. Acromégalie possible, paramyoctonus dans un cas de maladie de Recklinghausen. Revue de neurologie, 30 janvier 1899, n° 2, p. 46.

1899 *Piolet* et *Nové-Josserand*. — Volumineux névrome plexiforme de la région lombaire. Soc. sc. méd., Lyon, 11 oct. 1899.

1899 *Kœppelin* et *Jaboulay*. — Un cas de neurofibroma-

tose généralisée. Soc. des sc. méd. de Lyon, 26 juillet 1899.

1899 *Koposi.* — Les maladies de la peau, 1891.

1899 *Gaucher* et *Barbe.*— Traité de médecine de Brouardel, Gilbert et Girode.

1899-1900 *Lévy* et *Ovize.* — Neurofibromatose généralisée. Gaz. des hôpitaux, 11 nov. 1899, p. 1201.

— Revue de neurol., 1900, p. 202.

1900 *Haushalter.* — Un cas de dermo-neurofibromatose compliquée de phénomènes spinaux et de déformation considérable de la colonne vertébrale. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1900, p. 638.

Campbell. — Un cas de maladie de Recklinghausen. Soc. clin. de Londres, 27 avril 1901.

1900 *Bourcy* et *Laignel-Lavestine.* — Un cas de maladie de Recklinghausen. Arch. gén. de méd., 7 septembre 1901, p. 270.

— Revue neurol., 1901, p. 209.

1900 *Spillmann.* — Neurofibromatose et tumeur cérébrale. Sec. méd. Nancy, 24 janv. 1900.

1900 *Keem* et *Spiller.* — Sur un cas de neurofibromes multiples du nerf cubital.

— In Festchrift in honor of Abraham Jacoby. New-York, 1900.

— American jour. of the med. science, may. 1901.

1900 *Lapeyre* et *Labbé.* — Sarcomatose extra-viscérale généralisée. Presse méd., 24 mars 1900.

— Revue de neurol., 1900, p. 698.

1900 *Cestan.* — Neurofibromatose médullaire. Soc. neuropath., 1er fév. 1901. Rev. neurol., p. 161, 1900,

1900 *Trombetta.* — Fibroma molluscum. Histologie, pathologique et histogenèse. Riforma medica, 17 et 18 janvier 1908.

1900 *Forter* (R.). — Wiener Fall von neurofibromatose. Inaug. dissert, août 1900, Strasbourg.

1900 *Piollet* (P.). — Tumeur congénitale de la région lombaire. Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière, 1900, p. 71.

1900 *Marie* (P.) et *Couvelaire* — Neurofibromatose généralisée. Nouvelle Iconogr. de la Salpêtrière, 1900, p 75.

— Revue neurol., p. 507.

1900 *Franchet.* — Tares nerveuses et nævi pigmentaires, maladie de Recklinghausen. Th. Paris, déc. 1900.

1900 *Abadie* (J.).— Un cas de dermatolysie.Soc. ant.,1901. p. 394.

1900 *Bastianelli.* — Un cas de neurofibromatose. Soc. Lansciana degli ospedali di Roma, 26 mai 1900, p. 1104.

1900 *Zusch.* — Fibromes multiples et neurofibromes. Wirchow. Arch. Bd. 160, H. 2, 1900.

— Arch. of pathol. anat. u. phys. uf. klin. med.

1900 *Thomson.* — Les névromes de la fibromatose. Tenn. bull. Edimbourg, 1900.

— Revue de neurol., 1900, p. 852.

1900 *Mouchet.* — Névr. plexif. congénital de la nuque avec lipomes congénit. et taches pig. mult. Gaz. heb. méd. et chirurg., 30 déc. 1900.

1900 *Sneguerew.* — Cas de neurofibromatose.

— Soc. d'ophtalmologie de Moscou, 1901.

1900 *Renon* et *Dufour* — D'une forme anormale et maladie de Recklingh. S. M. P., 7 juin 1900.

— Revue de neurol., 1900, p. 517.

1900 *Revilliot.* — De la neurofib. gén. et de ses rapports avec l'insuff. des caps. surrén.

— Revue de neurol., 1900, p. 1103.

1900 *Preble* (R.) et *Hektoen.* — A case of multiple fibromata of nerves with arthritis deformans. Amer. jour. of the med. sc., janvier 1901.

1901 *Beevor.* — Fibronévromes multiples. Soc. clinique de Londres, 25 janv. 1901.

1901 *Moyniham.* — Neurofibr. général avec faux névrome du vagin. The Lancet, n° 5036, 6 janvier 1901.

1901 *Patoir* et *Raviart.* — Gliome et formation cavitaires de la moelle, neurofibromes radiculaires, névrite sciatique. Archiv. de méd. exp. et anat. pathol., janvier 1901.

1901 *Preble* et *Hektsen.* — Fibromes multiples des nerfs et arthrites déformant. The American Journal of the medical sciences, janv. 1901.

1901 *Leser.* — Petits angiomes déterminés de la peau.Signes de carcinose.

— Munchener med. Wochenschr., 17 déc. 1901.

1901 *Hallopeau.* — Nævi fibromateux. Soc. dermat., 1901.

1901 *Abadie.* — Un cas de dermatolysie. Soc. anat., juin 1901.

1901 *Boinet.* — Névromes multiples dans un moignon· Soc. méd. Marseille, janv. 1901.

1901 *Millian.* — Deux cas de maladie de Recklinghausen. Soc. anat., 1901, p. 555.

1901 *Huldschinsky.* — Ein beitrage Zur kennt. miss der multiplen dermatomyome. Inaug. dissert. Freiburg, I. B. novembre 1901.

1901 *Okamura.* — Zur Kennt. der systematisirten nœvi und ihres urspreings. Arch. f. dermat., 1901, LVI. fasc. 3.

1901 *Bruno-Fœhurich.* — Beitrage zur kenntniss der typischen. Banchdeken fibrome. Inaug. dissert. Breslau, nov.-déc. 1901.

1901 *Reiss* (W.). — Ueber spontane multiple keloïde. Arch. f. dermat., 1901, t. LVI, fasc. 3.

1901 *Jaurin.* — Ein Fall von multiplien dermatomyomen. Deutsch. Arch. f. klin med., 1901, t. LXX, fasc. 5-6.

1901 *Berk.* (C.). — Ueber emein interessanten. Fall von nœvus papillomatosus universalis behandlung mit thyroïdien. Monatsschr. f. prakt. dermat., 1er mai 1901.

1902 *Delfosse* et *Duret.* — Sur un cas de névrome plexiforme. Soc. anat. cliniq. de Lille, 20 mai 1902.

1902 *Strasser* (P.). — Beitrage zur kenntniss der systemalischen nævi. Inaug. dissert. Heidelberg, janvier-février 1902.

1902 *Sulzer.* — Compression et atrophie des nerfs optiques dans un cas de molluscum généralisé. Soc. ophtalm., janvier 1902.

1902 *Pellegrino.* — Neurofibromes multiples. Gazetta degli ospedali e delle cliniche, 30 nov. 1902.

1902 *Raymond.* — Journal de médecine interne, 15 oct. 1902.

— Journal de médecine interne, 1er septembre 1902.

1902 *Piollet* (Paul). — Neurofibromatose généralisée et énorme tumeur royale. Gaz. des hôp., 4 déc. 1902.

1902 *Henneberg* et *Koch.* — Neurofibromatose centrale et les tumeurs de l'angle ponto cérébelleux. Arch. f. psych., 1902, t. XXVI.

1903 *Raymond.* — La neurofibrosarcomatose, variété particulière de sarcomatose primitive du système nerveux. Semaine médicale, 26 août 1903.

1903 *Abbott* et *Shattock*. — Neurofibromatose des nerfs de la langue et de quelque autres nerf2 de la tête et du cou. Semaine médicale, 26 août 1903.

1903 *Frœnkel* et *Ramsay-Hunt*.— Sur la neurofibromatose. Medical record, 13 juin 1903.

1903 *Henri Meige* et *Feindel*. — Infantilisme myxœdémateux et mal.de Recklinghausen. Congrès de Bruxelles,août 1903.

1903 *Minerbi* et *Tedeschi*. — Quelques nouveaux cas de facies faunica. Academia medico chirurgica di Ferrara, janvier 1903.

1903 *Cestan*. — Neurofibrosarcomatose. Revue neurologique, août 1903.

1903 *Raymond*. — Clinique, in Revue internationale de médecine et de chirurgie, 25 sept. 1903.

1903 *Danlos*. — Société de dermatol. et de syphiligraphie, déc. 1903.

1904 *Hallopeau* et *Laffitte*. — Soc. française de dermat. et syphiligraphie, juillet 1904.

1904 *Hallopeau* et *Lebret*. — Soc. française de dermat. et syphiligr, 4 mars 1904.

1904 *Lion (G.)* et *Gasne*. — Soc. médicale des hôpit. de Paris, 1904.

1904 *Simon*. — Mal. de Recklinghausen. Revue médicale de l'Est, 1904.

1904 *Etienne(E.)* — Maladie de Recklinghausen. Revue médicale de l'Est, 1904.

1904 *Hallopeau* et *Dainville.(Fr.)*— Soc. française de dermatologie et syphiligr., avril 1904.

1904 *Sarazanas*. — Thèse de Paris, 1904.

1904 *Cavaillon*.— Neurofibromatose généralisée. Soc. anatomique de Lyon, 19 décembre 1904.

1904 *Simon* et *Spillmann*. — Note à propos d'un cas de neurofibromatose. Revue de médecine de l'Est, Nancy, 1904, XXXVI, 771.

— *Spillmann* et *Blum*. — A propos de trois cas de maladie de Recklinghausen.

— Ibid., 767-777.

1905 *Poisson*. — Mal.de Recklinghausen. Gaz. médicale de Nantes, 1905, 2e s. t. XXIII, 135.

1905 *Brault* et *Tanton* d'Alger. — Archives générales de méd 1905, t. II, p. 2433.

1905 *Marie* (P.).—Maladies pouvant inoculer la neurofibromatose. Journal de médecine interne, 1905, IX. 12.

1905 *Brault*. — Neurofibromatose. Volumineux neurofibrosarcome du nerf radial droit ; douleurs intolérables, extirpation. Bulletin et mémoire de soc. de chir. de Paris, 1905, u. s. XXXI, 692 696.

1905 *Debove*. — Un cas de maladie de Recklinghausen. Journal de méd. et de chir. pratiques, 1905, XXVI, 566-567.

1905 *Chiray* et *Coryllos*. — Un cas de maladie de Recklinghausen. Revue neurologique. Paris, 1905.

1905 *Depage*. — Neurofibromatose généralisée. Presse médicale belge. Bruxelles, 1905, t. VII, 16.

1905 *Depage*. — Idem. Journal méd. de Bruxelles, 1905, 695.

1905 *Hallopeau* et *Jeanselme*. — Arrêt de développement des os en connexion avec la mal. de Recklinghausen. Bulletin de soc. française de dermat. et de syphiligr., 1905, XVI, 116-118.

1905 *Jaboulay*. — Neurofibromatose. Ablation d'une tumeur frontale. Lyon médical, 1905, 98-100.

1905 *Laignel-Lavastine*. — Nouveau cas de neurofibromatose. Bulletin et mémoire de soc. méd. des hôpitaux de Paris, 1905, 3e s. XXII, 122-125.

1905 *Simon* et *Hoche*. — Autopsie d'un cas de neurofibromatose généralisée. Soc. méd. de Nancy, 12 juillet 1905.

1905 *Montet* et *Planteau*. — Neurofibrosarcomatose. Archives des laboratoires des hôpitaux d'Alger, nov. et déc. 1905.

1905 *Thibault*. — Un cas de maladie de Recklinghausen. Anjou médical, novembre 1905.

1905 *Oddo* (C.). — Communication à la Société de neurologie de Paris, 6 avril 1905.

1905 — Mal. de Recklinghausen avec dystrophies multiples. Revue neurologique, 1905, XIII, 1207-1209.

1906 *Renon*. — La neurofibromatose généralisée. Revue gén. de clinique et thérapeutique, 1906, XX, 705-707.

1906 *Jaboulay*. — Neurofibromatose avec névrome plexiforme. Gaz. des hôpitaux, 1906, XXIX, 1155.

1906 *Klippel*. — Un cas de mal. de Recklinghausen avec dystrophies multiples et prédominance unilatérale. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1906, p. 282.

1906 *Pierron* et *Henry*. — Un malade atteint de neurofibromatose généralisée. Normandie médicale. Rouen, 1906, 498-502.

1906 *Moutier*. — Mal. de Recklinghausen avec névrome plexiforme du dos de la main. S. N. P., 8 nov. Revue de neurologie, 1906, p. 1081.

1906 *Pastine*. — Un cas intéressant de neurofibromatose diffuse. Névromes. Mal. de Recklinghausen. La Riforma medica an XXII, nos 38 et 39, p. 1037 et 1076, 22 et 29 sept. 1906.

1906 *Rudler*. — Neurofibromatose généralisée. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1906, p. 16.

1906 *Helmolz and Cushing*. — Eléphantiasis des nerfs de la tête, manifestation de la mal. de Recklinghausen. American journal of the medical. Sciences. Sept. 1906.

1906 *Gaillard*. — Eosinophilie sanguine dans la mal. de Recklinghausen. Comptes rendus à la Société de Biologie, 1906, XI, 563.

1907 *Perrin*. — Deux cas de neurofibromatose généralisée. Revue de méd. de l'Est. Nancy, 1907, XXXIX, 115-118.

1907 *Pic*. — Un cas de mal. de Recklinghausen. Lyon médical, 1907, CVIII, 636-643.

1907 — Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Lyon, 1907, VI, 78-85.

1907 *Poncet* — Deux cas de mal. de Recklinghausen. Lyon médical, 1907, CIX, 567-570.

1907 *Roux de Saint-Etienne*. — Neurofibromatose périphérique et centrale. Revue neurologique. Paris, 1907, XV, 313-317.

1907 *Clejat*. — Neurofibromatose du type Recklinghausen. Journal de médecine de Bordeaux, 1906, XXXVII, 136.

1907 *Laignel-Lavastine*. — Neurofibromes des nerfs périphériques. Bulletin et mémoire de la Société anatomique de Paris, t. XXXI, 588.

1907 *Bourcy* et *Laignel-Lavastine*. — Autopsie d'un cas de maladie de Recklinghausen. Revue de médecine, 10 novembre 1907.

1907 *Spencer* (W. G.) et *Sbrattock* (S. G.). — Macroglossie neurofibromateux. Royal society of medicine, octobre 1907.

1907 *Guinon* et *Reubsaet*. — Mal. de Recklinghausen, 15 octobre 1907. Revue neurologique, 1908.

1907 *Malconi, Morris* et *Wilfrid Fox*. — Un cas de maladie de Recklinghausen. Royal soc. of med. dermatol. section. 28 nov. 1907

1907 *Mackie, Whyte*. — Neurofibromatose généralisée. Mort par tumeur du côté gauche de la cavité thoracique. Scottish medical and surgical journal, août 1907.

1907 *Perrin*. — Deux cas de neurofibromatose. Soc. de méd. de Nancy, 1907.

1908 *Raymond* et *Claude*. — Un cas de neurofibromatose avec accidents encéphaliques. Revue neurologique, 1908.

1908 *Benaky de Smyrne*. — Neurofibromatose généralisée avec molluscum pendulum de la moitié gauche de la face et ptosis du pavillon de l'oreille ; atrophie du membre supérieur gauche ; syndactylie. Annales de dermatologie et syphiligraphie, t. VIII, n° 12.

1908 *Marion*. — Volumineux fibrome du nerf cubital droit. Soc. méd. du Nord, 31 janvier 1908.

1908 *Courmont* et *Cade*. — Mal. de Recklinghausen et tumeur du cervelet. Lyon médical, 1908.

1908 *Souleyre*. — Revue neurologique, p. 1107, 1909.

Guinon et *Lœser* (Mlle). — Soc. de pédiâtrie, 16 juin 1908.

1908 *Thompson* (Th). — Proceedings of the Royal society of medecina, vol. II, n° 2.

1908 Heuls neurofibromatose centralisée. Bull. de Soc. médic. militaire française, an II. n° 84, juillet 1908.

1908 *Fenton*. — Mal. de Recklinghausen traitée par la fibrolysine. Proceedings of the royal society of medicine, vol. II, n° 2. Clinical section.

1908 *Healy* (Villiam). — Chicago. Neurological society, nov. 1908. Un cas de neurofibromatose périphérique et intracranienne.

1908 *Little*. — Mal. de Recklinghausen. Proceedings of the Royal society of medicina, vol. II, n° 2.

1908 *Ottolia*. — Riforma medicina, nov. 1908.

1909 *Merle*. — Mal. de Recklinghausen et rétraction de l'aponévrose palmaire. Soc. de neurologie, 4 mars 1909.

1909 *Weber*. — Pigmentation cutanée comme forme incomplète de mal. de Recklinghausen. Classification des formes incomplètes ou anormales. The britisch journal of dermatol., vol. XXI, n° 2, fév. 1909.

1909 *Astraud* (Marcel). — Petits et grands accidents ner-

veux de la mal. de Recklinghausen. Thèse de Paris, juin 1909.

1909 *Bondenari* (Emilio) et *Montanaro* (Juan). — Mal. de Recklinghausen et neurofibromatose centrale. Annales de l'administracion sanitaria y assistencia publica. Buenos-Ayres, mars 1909.

1909 *Healy* (William). — Chicago. The journal of the American medical association, 20 mars 1909. Neurofibromatose périphérique et intracranienne.

1909 *Nordmann* et *Viannay*. — Névrome douloureux du crural au cours d'une maladie de Recklinghausen. Société des sciences médicales de Saint-Etienne, fév. 1909.

XVI. — TABLE DES MATIÈRES

I. — Introduction 11
II. — Historique 14
III. — Définition 17
IV. — Clinique 18
Début 18
Etat 19
1° Pigmentation 19
2° Molluscum 25
3° Tumeurs des nerfs 29
4° Névromes plexiformes 31
5° Troubles de la sensibilité 38
6° Troubles de la motilité 39
7° Troubles psychiques 40
8° Etat général 41
9° Troubles viscéreux 46
V. — Marche. — Complications. — Pronostic. — Terminaison 49
VI. — Formes 53
a) *Géante* 53
b) *Incomplètes ou frustes* 53
c) *D'après le siège* 57
1° Cérébrale 57
2° Spinale 58
3° Cérébrale et spinale à la fois 58
4° Intestinale 60
5° Vésicale 61
6° Cuir chevelu 61
7° Du pneumogastrique 61
8° Du sympathique 61
9° Unilatérale 62
10° Forme de neurofibromatose associée 62
VII. — Diagnostic 63

Des tumeurs cutanées et sous-cutanées..... 63
De la pigmentation..... 65
De l'envahissement cérébral..... 66
VIII. — Etiologie..... 68
IX. — Anatomie pathologique..... 75
a) *Nævi*..... 75
1° Pigmentaires..... 75
2° Pilaires..... 75
3° Vasculaires..... 76
b) *Tumeurs*,..... 76
1° Molluscum..... 76
2° Neurofibromes..... 85
3° Nevrome plexiforme..... 90
4° Neurofibromatose du système nerveux central..... 94
5° Tumeurs intestinales et stomacales.... 95
c) *Muscles*..... 97
d) *Pancréas.— Capsules surrénales.— Corps thyroïde. — Reins*..... 98
e) *Système osseux*..... 99
f) *Tissu conjonctif musculaire lisse et élastique*..... 99
X. — Histogénèse des Tumeurs..... 101
XI. — Pathogénie..... 104
1° Théorie infectieuse..... 104
2° Théorie toxique..... 106
3° Théorie d'insuffisance des glandes à sécrétion interne..... 106
4° Théorie ectodermique..... 110
5° Théorie mésodermique..... 114
XII. — Traitement..... 118
XIII. — Observations..... 120
XIV. — Conclusions..... 169
XV. — Bibliographie..... 173
XVI. — Table des Matières..... 191

Imp. de la Faculté de médecine Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris.